

Глава 22 АРИТМОГЕННАЯ ДИСПЛАЗИЯ/ КАРДИОМИОПАТИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

С.М. Яшин, Я.Ю. Думнис, А.Б. Вайнштейн, Ю.В. Шубик

Желудочковые тахикардии являются основной причиной внезапной сердечной смерти и в большинстве случаев имеют коронарогенную природу. Значительно реже встречаются и менее изучены желудочковые нарушения ритма, не связанные с ишемической болезнью сердца, которые чаще наблюдаются у больных в подростковом и молодом (до 35 лет) возрасте. Более 80% этих нарушений ритма возникают в правом желудочке. В большинстве случаев это так называемые “идиопатические” желудочковые аритмии из выходного тракта правого желудочка. Реже желудочковые аритмии возникают на фоне патологии, связанной с замещением миокарда фиброзно-жировой тканью, – так называемой аритмогенной дисплазией правого желудочка, включенной в настоящее время в группу кардиомиопатий.

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ

Понятие “жирное сердце” (fatty heart), как один из символов зла, существует в Ветхом и Новом Завете, согласно постулатам которых связь сердца и души была неразделима. К первому известному изображению пациента с аритмогенной дисплазией правого желудочка можно отнести фигуру Силена на тетрадрахме с древнегреческого острова Naxos (400 лет до нашей эры), изображение которого имеет признаки специфического кератоза стоп и ладоней. Сочетание кератоза ладоней и стоп с замещением миокарда правого желудочка фиброзно-жировой тканью (болезнь Naxos) является наиболее известной наследуемой формой аритмогенной дисплазии правого желудочка.

Термин “аритмогенная дисплазия правого желудочка” (АДПЖ) был предложен G.Fontaine и соавторами в 1977 г. [22]. Авторы описали шесть случаев желудочковой тахикардии у пациентов с отсутствием явной сердечной патологии. Трое пациентов были оперированы. Во время операции у всех пациентов было выявлено патологическое увеличение размеров полости правого желудочка с парадоксальным движением его стенок и необычным расположением

жира в свободной стенке. Справедливости ради, следует упомянуть о том, что подобные случаи наблюдались и ранее. Известны описания Sergio Dalla Volta с соавторами, датированные 1961 г., случаи “аурикуляризации кривой давления в правом желудочке” [17]. Однако именно G.Fontaine и F.Marcus смогли обобщить свои наблюдения.

После опубликования работы G. Fontaine и F. Marcus в 80-е годы прошлого века во всем мире было предпринято большое число исследований, направленных на описание наиболее характерных клинических проявлений аритмогенной дисплазии. Также был опубликован ряд работ, направленных на выявление специфических электрокардиографических признаков данного заболевания, анализ диагностической ценности таких методов исследования, как эхокардиография, радиоизотопная и рентгеноконтрастная вентрикулография правого желудочка, эндомикардиальная биопсия.

Например, в Италии исследователи в большей степени были сконцентрированы на изучении эпидемиологии аритмогенной дисплазии и морфологических исследований, посвященных изучению субстрата аритмии на основании данных аутопсий внезапно умерших больных. Результаты морфологических исследований итальянских ученых позволили сделать заключение о том, что термин “дисплазия” не вполне отражает все варианты патологического процесса, т.к. во многих случаях у больных с аритмогенной дисплазией при аутопсии выявлялись воспалительные изменения в межжелудочковой перегородке и свободной стенке правого, а в ряде случаев, и левого желудочков. В 1982 г. F. Marcus и соавторы предложили термин “аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия”, или “аритмогенная болезнь правого желудочка” [42]. В настоящее время общепринятая классификация объединяет в названии и старый термин – “дисплазия” и новое определение – “кардиомиопатия”, что в определенной степени отражает разногласия в трактовке этиологии и патогенеза этого заболевания.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В настоящее время аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка определяется как патология мышцы сердца, гистологически характеризующаяся частичным или полным замещением кардиомиоцитов жировой или фиброзной тканью с преимущественным поражением миокарда правого желудочка, имеющая в части случаев наследственный характер и клинически проявляющаяся желудочковыми аритмиями и/или правожелудочковой сердечной недостаточностью. Распространенность АДПЖ мало изучена в связи с тем, что начало заболевания часто протекает бессимптомно. В 80% случаев патология выявляется в возрасте до 40 лет, чаще у мужчин. Аритмогенная дисплазия занимает существенное место в структуре внезапной сердечной смерти. Так, по данным G.Thiene и соавторов, у 20% из 60 пациентов в возрасте до 35 лет, умерших внезапно выявлены гистологические признаки АДПЖ [66]. D.Corrado и соавторы в одной из своих известных работ показали, что аритмогенная дисплазия являлась причиной внезапной смерти у 26% детей и подростков (до 20 лет), не имевших каких-либо иных сердечно-сосудистых заболеваний [12]. E. Larsson с соавторами выявили признаки аритмогенной дисплазии правого желудочка у каждого четвертого из 16 внезапно умерших молодых спортсменов [37].

В другой части спектра находятся пациенты с нераспознанным началом и относительно “доброкачественным” течением заболевания, что приводит со временем к развитию застойной сердечной недостаточности. Такие случаи часто ошибочно трактуются как проявления идиопатической дилатационной кардиомиопатии [9].

Частота регистрации АДПЖ может объясняться не только разной частотой встречаемости заболевания в различных географических зонах, но и недостаточно точной и своевременной диагностикой, прежде всего асимптомных форм. Например, высокая частота выявления АДПЖ в Северной Италии – 6 случаев на 10000 жителей – связана с интересом исследователей данного региона к этой проблеме и значительной долей семей, включенных ими в эпидемиологические исследования, что позволяет выявлять патологию еще до клинической манифестации болезни [51]. Еще более высокая частота АДПЖ наблюдается на острове Naxos, где она встречается у 21 пациента на 20000 населения [61]. Эти данные не совпадают с результатами исследований, проведенных в Северной Америке. По данным аутопсий внезапно умерших пациентов в возрасте до 50 лет в штате Мэриленд, АДПЖ

была выявлена в 0,55% случаев. Среди американских пациентов доля женщин составила 78%, что почти вдвое больше, чем в Италии – 42% [71].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Согласно действующей классификации Всемирной организации здравоохранения аритмогенная дисплазия правого желудочка относится к группе кардиомиопатий [63].

Причины развития этой патологии до настоящего времени во многом остаются неясными. Возникновение дефектов возможно уже в периоде внутриутробного развития плода, что может вызывать дегенерацию миокарда в раннем детстве. “Теория дисонтогенеза или врожденного дефекта” (аплазии или гипоплазии миокарда правого желудочка) была популярна до 80-х годов XX века. Она объясняет утрату миокарда желудочков наличием врожденного дефекта метаболизма или ультраструктурной клеточной патологией. Подтверждением этой теории можно считать аномалию Уля. В 1952 г. H. Uhl впервые описал врожденное полное отсутствие миокарда правого желудочка у девочки 7 месяцев, умершей в результате прогрессирующей сердечной недостаточности. Интересно, что желудочковые нарушения ритма у этой умершей в младенчестве больной зарегистрированы не были. Морфологическая картина препарата сердца фактически представляла собой крайнюю форму аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка.

В 1982 г. F. Marcus и соавторы обратили внимание на возможный семейный характер дисплазии [42]. A. Nava и соавторы в 1988 г. изучили 72 члена 9 семей в двух–трех поколениях и высказали гипотезу об аутосомно-доминантном типе наследования заболевания с различной степенью его проявления [50]. В настоящее время описано 10 вариантов аутосомно-доминантного типа наследования и один – аутосомно-рецессивного (табл. 22.1). По данным разных авторов, наследственный характер аритмогенной дисплазии выявляется в 30–50% случаев.

Характер морфологических изменений в миокарде при АДПЖ позволяет предположить, что их причиной могут быть дефекты генов, определяющих синтез белков клеточных соединений (десмосом): дистрофинсвязанного гликопротеина, ламинин-трансмембранного комплекса, альфа-актина и альфа-актинина, десмина, десмоглеина-2, десмоплакина, плакофиллина-2 и плакофиллина-4, плакоглобина. В процесс мутаций могут быть вовлечены гены, кодирующие функции апоптоза, синтез белковых молекул вирусных рецепторов и ионных каналов.

Таблица 22.1

Варианты наследственных форм АДПЖ

Тип	Характер наследования	Хромосома	Ген	Функция
ARVD1	Аутосомно-доминантный	14q24.3	TGFb3	Стимуляция фиброза и модуляция клеточной адгезии
ARVD2	Аутосомно-доминантный	1q42-q43	Рецептор рианодина	Гомеостаз кальция
ARVD3	Аутосомно-доминантный	14q12-q22	Неизвестен	Неизвестен
ARVD4	Аутосомно-доминантный	2q32.1-q32.3	Неизвестен	Неизвестен
ARVD5	Аутосомно-доминантный	3p23	Неизвестен	Неизвестен
ARVD6	Аутосомно-доминантный	10p12-p14	Неизвестен	Неизвестен
ARVD7	Аутосомно-доминантный	10q22.3	Неизвестен	Неизвестен
ARVD8	Аутосомно-доминантный	6p24	DSP	Клеточная адгезия
ARVD9	Аутосомно-доминантный	12p11.2	PKP2	Клеточная адгезия
ARVD10	Аутосомно-доминантный	18q12.1	DSG2	Клеточная адгезия
ARVD11	Аутосомно-рецессивный	17q21	Плакоглобин	Клеточная адгезия

Мутация гена, отвечающего за синтез миокардиальных *guanodine*-рецепторов (R_{YR2}), локус 1q42-q43, выявлена среди семей с так называемым вторым типом врожденной АДПЖ (ARVD2), характеризующейся развитием полиморфной желудочковой тахикардии на фоне нагрузки. В клетках миокарда белок R_{YR2} после активации ионами кальция инициирует освобождение кальция из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму.

Мутация гена R_{YR2} может нарушить способность кальциевых каналов оставаться закрытыми, что приводит к избыточному высвобождению кальция из саркоплазматического ретикулума, нарушению процесса инициации сокращения и последующей гибели клеток. Верификация генетического дефекта в этой группе пациентов и носителей позволяет в раннем возрасте начать лечение заболевания и профилактику осложнений.

Аутосомно-рецессивный тип наследования аритмогенной дисплазии (NAXOS) выявлен среди жителей острова Naxos в Греции и связан с 17-й хромосомой (17q21). Этот вид хромосомной мутации приводит к дефекту образования плакоглобина и десмоплакина, являющихся частью клеточного адгезивного комплекса, что вызывает прогрессирующую гибель клеток с их фиброзно-жировым замещением. Данная форма

АДПЖ характеризуется сопутствующей патологией кожи – кератозом ладоней и стоп, а также специфической формой волос (“шерстяные волосы”) – и носит название болезнь Naxos. В этой популяции частота заболевания среди членов семьи достигает 90% [47].

К сожалению, генетический анализ пока не имеет определяющего значения в диагностике и/или стратификации риска внезапной смерти у большинства больных с АДПЖ, если учесть полиморфизм хромосомных мутаций и различную степень их проявлений.

Современные представления о патогенезе аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка включают в себя три основные этиопатогенетические теории, в отношении которых имеется достаточно доказательств их участия в фиброзно-жировом перерождении миокарда желудочков – основного гистологического признака АДПЖ: апоптоз, миокардит, невоспалительная миокардиодистрофия.

Апоптоз, или запрограммированная гибель клеток, в настоящее время рассматривается большинством патологов как один из фундаментальных биологических механизмов саморегуляции, участвующий, в частности, в постнатальном органном морфогенезе, а также физиологической возрастной инволюции органов и тканей. Доказанным примером физиологического апоп-

тоза у человека является постнатальный морфогенез синусового узла и атриовентрикулярного соединения [34]. Физиологическая постнатальная инволюция правого желудочка также обеспечивается, по современным представлениям, механизмом апоптоза. Согласно литературным данным при АДПЖ происходит патологическая повторная активация апоптоза, приводящая к прогрессирующему исчезновению кардиомиоцитов с замещением их фиброзно-жировой тканью [40]. Причины патологической активации апоптоза остаются до конца неясными. Недавние исследования в этой области привели к открытию гена DAD1, защищающего клетки от гибели в результате апоптоза, а генетическое картирование выявило расположение этого гена в 14-й хромосоме, связанной, как известно, с семейными формами аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка [75]. Также было показано, что апоптоз может запускаться внешними триггерами, в роли которых может выступать вирусная инфекция, аутоиммунное или иное воспаление миокарда. Вне зависимости от того, какой этиопатогенетический механизм приводит к активации апоптоза, повторяющиеся эпизоды программируемой гибели кардиомиоцитов ведут к замещению разрушенного миокарда фиброзно-жировой тканью.

Роль миокардита как одного из механизмов развития АДПЖ показана во многих исследованиях. Например, фокальный миокардит часто наблюдается при фиброзно-жировом варианте АДПЖ [2]. Микроскопически при этом выявляется фрагментарная гибель кардиомиоцитов с видимой воспалительной реакцией вокруг зоны некроза и последующей фиброзно-жировой инфильтрацией. В ряде работ воспаление определено как ведущий механизм в развитии аритмогенной кардиомиопатии. Так, С. Chimenti и соавт. в 2004 г. опубликовали результаты анализа эндокардиальных биопсий правого и левого желудочков у 30 пациентов со спорадической формой АДПЖ [10]. До проведения биопсии диагноз АДПЖ у всех пациентов был установлен в соответствии с общепринятыми “критериями” [63] на основании полного клинико-инструментального обследования. Однако при выполнении эндокардиальных биопсий из правого и левого желудочков гистологические признаки АДПЖ были выявлены только у 30% больных. В 21 случае выявлены признаки миокардита. Лишь морфометрическая оценка биоптатов правого желудочка выявила достоверную разницу в содержании жировой ткани и доле кардиомиоцитов у больных с АДПЖ и миокардитом, тогда как данные ЭКГ, эхокардиографии, рентгеноконтрастной вентрикулографии правого желудочка и

магнитно-резонансной томографии сердца не позволили дифференцировать АДПЖ от миокардита у ряда больных. В период наблюдения (23 ± 14 месяцев) все пациенты с миокардитом оставались стабильными на антиаритмической терапии в отличие от группы больных с АДПЖ, пяти из которых потребовалась имплантация кардиовертера-дефибриллятора [10]. В другом исследовании процент больных со спорадической формой АДПЖ, у которых были выявлены признаки вирусной инфекции миокарда, составил 58% [7].

В то же время В. Wozniewicz с соавт. показали, что у 9 из 12 пациентов с гистологическими признаками АДПЖ в оставшемся миокарде правого желудочка имелись признаки текущего миокардита [75]. Подтверждением вирусной природы АДПЖ можно считать эксперименты А. Matsumori и С. Kawai, которые продемонстрировали развитие аневризм правого желудочка у мышей на фоне вирусного миокардита [46]. Эти результаты согласуются с данными целого ряда авторов, показавших более частое выявление кардиотропных вирусов у пациентов с АДПЖ по сравнению со здоровой популяцией. Тем не менее, роль вирусной инфекции в патогенезе аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка остается не совсем ясной.

Несколько теорий было предложено для объяснения роли воспаления в развитии АДПЖ: инфекционное, токсическое, иммунное воспаление. Фиброзно-жировое замещение представляется отдельными авторами как процесс “заживления” (healing process) участков миокарда, пораженного хроническим миокардитом [2]. Неясно, почему в одних случаях миокардит заканчивается во время первой фазы выздоровлением пациента, в других – исходом острой фазы является хронизация процесса с финальным развитием дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), а в части случаев миокардит приводит к развитию АДПЖ. Открытым остается вопрос о том, что является пусковым механизмом гибели кардиомиоцитов при АДПЖ: если миокардит, то почему он протекает бессимптомно до исхода в АДПЖ? Причины того, что в случае АДПЖ повреждение миокарда локализовано именно в правом желудочке, остаются пока не ясными.

Невоспалительная миокардиодистрофия, рассматриваемая в качестве одной из теорий патогенеза аритмогенной дисплазии правого желудочка, означает невоспалительную гибель кардиомиоцитов вследствие непонятных до конца метаболических или ультраструктурных дефектов. Исходом невоспалительной миокардиодистрофии является прогрессирующее замещение миокарда жировой тканью [13]. Рассматривается

гипотеза “генетически детерминированной миокардиальной атрофии” [50], при которой патологическая дистрофия миокарда правого желудочка развивается по сценарию, схожему с тем, который наблюдается при дистрофиях скелетной мускулатуры, например, при так называемой дистрофии Duchenne-Becker. В частности, три локуса, ответственных за развитие АДПЖ, были картированы в 14-й (два) и 1-й (один) хромосомах. Специфические гены, отвечающие за развитие АДПЖ, так же как и кодируемые ими дефектные белки, до сих пор не определены, но следует отметить, что локус семейной АДПЖ первого типа, картированный в хромосоме 14q23-q24, содержит также гены β -спектрина и α -актинина, мутация которых приводит к дистрофии скелетной мускулатуры и дефекту эритроцитов. Эти гены теоретически могут вовлекаться в мутацию при АДПЖ. Однако вовлечение скелетной мускулатуры в патологический процесс никогда не было отмечено при аритмогенной дисплазии правого желудочка [70].

Резюмируя рассмотрение основных патогенетических механизмов, участвующих в развитии АДПЖ, следует подчеркнуть, что наиболее вероятным является сочетание различных процессов. Возможно, вирусная инфекция становится внешним пусковым фактором, а какой-либо врожденный дефект генов, отвечающих, например, за синтез рецепторных белков кардиомиоцитов, приводит к повышенной восприимчивости миокарда к вирусной инфекции с последующим развитием миокардита, миокардиального повреждения и фиброзно-жирового замещения. В свою очередь, миокардит может запускать патологический апоптоз посредством высвобождения проапоптотических белков и провоспалительных цитокинов. Апоптоз и невоспалительная дистрофия миокарда могут быть также обусловлены скрытыми врожденными генетическими дефектами.

Несомненным является лишь конечный результат всех этих процессов – замещение миокарда правого, а затем и левого желудочков жировой и/или фиброзной тканью, представляющей собой субстрат для желудочковых аритмий [15].

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

АДПЖ характеризуется замещением миокарда жировой или фиброзно-жировой тканью. Большинство клинических и гистологических данных свидетельствуют о том, что патологический процесс носит приобретенный характер и прогрессирует во времени. Однако это не исключает возможности наличия генетически обусловленной миокардиодистрофии, проявляющейся в детском или подростковом возрасте. Характерным признаком патологии является локальное

или диффузное трансмуральное замещение миокарда свободной стенки правого желудочка жировой или фиброзно-жировой тканью при обычно нормальном левом желудочке сердца.

При распространенных формах аритмогенной дисплазии фиброзные изменения могут быть выявлены и в эндокарде. Утолщение эндокарда в сочетании с сохранным миокардом в трабекулах и их дегенерацией приводит к увеличению межтрабекулярных расстояний, что выявляется при ангиографии в виде глубоких щелей (pathological fissuration). Биопсия фиброзно-измененного эндокарда без получения фрагмента миокарда может не выявить наличие жировой ткани в биоптате и привести к неправильной трактовке полученных данных.

Макроскопически поражение левого желудочка обычно не выявляется. В этом коварство аритмогенной дисплазии – сохранение насосной функции сердца и толерантность к значительным физическим нагрузкам сочетается с электрической нестабильностью миокарда, которая может быть причиной внезапной смерти, обусловленной развитием фатальных желудочковых аритмий, происходящих из правого желудочка. При гистологическом исследовании и проведении магнитно-резонансной томографии сердца доля включения в патологический процесс левого желудочка достигает уже 50%, а межжелудочковой перегородки – до 20%, что свидетельствует о прогрессирующем процессе, первично локализованном в правом желудочке. Однако существуют исключения. Описан случай АДПЖ наследственного характера с циркулярной фиброзно-жировой инфильтрацией миокарда левого желудочка, явившейся причиной внезапной смерти больного [20]. Жировая инфильтрация при АДПЖ, как правило, не затрагивает межжелудочковую перегородку, поскольку скопления жировой ткани находятся под эпикардом, а перегородка является субэндокардиальной структурой.

В литературе описано два гистологических варианта АДПЖ. В 60% случаев наблюдается фиброзно-жировое замещение миокарда, в 40% – только жировое. Вторым вариантом характерен для переднелатеральной свободной стенки и приточного отдела правого желудочка. Следует учитывать, что жировая инфильтрация миокарда правого желудочка сама по себе не является синонимом дисплазии и может быть вариантом нормы [9, 26].

Для аритмогенной дисплазии характерны признаки блокады правой ножки пучка Гиса при электрокардиографии, что может быть связано с дистальным нарушением проводимости в пораженном миокарде или изменением проведения в септальной части ножки пучка Гиса. Дан-

ные гистологических исследований свидетельствуют, что в большинстве случаев процесс не затрагивает специализированную проводящую систему сердца. Процессу дистрофии подвержена только правая ножка пучка Гиса, не имеющая значения в генезе внезапной смерти.

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА

Атрофия миокарда правого желудочка с его фиброзно-жировым замещением является субстратом для возникновения желудочковых нарушений ритма у больных с аритмогенной дисплазией правого желудочка. Можно выделить три основных фактора аритмогенеза у этой группы больных:

- 1) дисперсия рефрактерности, связанная с наличием остаточных участков жизнеспособного миокарда в структуре фиброзно-жировой ткани;
- 2) замедление внутрижелудочковой проводимости на фоне блокады правой ножки пучка Гиса;
- 3) наличие электрической деполяризации в диастолу в зонах “медленного проведения” (это является причиной регистрации поздних потенциалов желудочков при сигнал-усредненной ЭКГ).

Инверсия зубца Т в правых грудных отведениях может быть связана как с увеличением правого желудочка, так и с дистальным дефектом проводящей системы сердца вследствие атрофии миокарда свободной стенки правого желудочка и отсутствием синхронности реполяризации между правым и левым желудочками или разными отделами правого желудочка сердца. При аутопсии большинства пациентов с АДПЖ, погибших внезапно, часто выявляют распространение фиброзно-жировой инфильтрации на левый желудочек, что можно считать субстратом электрической нестабильности и причиной смерти.

Полиморфизм патологического процесса при аритмогенной дисплазии с вовлечением интрамуральных ганглиев и изменением региональной иннервации миокарда приводит к возникновению очагов аномальной активности, дисперсии рефрактерностей и возникновению зон “медленной проводимости” [64, 73, 74]. АДПЖ может проявляться различными вариантами желудочковых нарушений ритма – от экстрасистолии до неустойчивой или устойчивой тахикардии и фибрилляции желудочков.

Классическим примером аритмии при аритмогенной дисплазии является желудочковая тахикардия с механизмом ре-ентри. Об этом свидетельствуют регистрация поздних желудочковых потенциалов, демонстрация феномена «вхождения» и идентификация зоны «медленного» проведения. В то же время адренергические влияния

(стресс, нагрузки, введение изопротеренола) могут приводить к возникновению аритмий с механизмом аномального автоматизма [31].

ЭВОЛЮЦИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Клинические проявления АДПЖ являются производными электрической нестабильности миокарда и прогрессирующей дисфункции желудочков сердца.

Желудочковые нарушения ритма (экстрасистолия, неустойчивая или устойчивая тахикардия) могут быть причиной фибрилляции желудочков и внезапной смерти на любом этапе развития патологии. Прогрессирующее ухудшение насосной функции миокарда приводит к развитию правожелудочковой и бивентрикулярной сердечной недостаточности и наблюдается в 20% всех случаев при длительном наблюдении [58].

Выделяют четыре основных периода развития заболевания.

1. *Скрытый период* – характеризуется незначительными структурными изменениями правого желудочка при отсутствии или мало выраженных желудочковых нарушениях ритма. Внезапная смерть может быть первым проявлением заболевания, что наблюдается у спортсменов во время интенсивной физической нагрузки.

2. *Явные электрические нарушения* – период возникновения симптомных правожелудочковых аритмий с возможной фибрилляцией желудочков, связанных с очевидной функциональной и структурной аномалией правого желудочка.

3. *Недостаточность правого желудочка* – отражает прогрессирование и распространение процесса в миокарде с развитием общей дисфункции правого желудочка при относительно сохранном левом желудочке.

4. *Бивентрикулярная недостаточность* – конечная стадия, которая развивается в результате значительного вовлечения в патологический процесс левого желудочка. Проявляется застойной сердечной недостаточностью с развитием фибрилляции предсердий и тромбоэмболических осложнений [32].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АДПЖ

Клиническая картина при аритмогенной дисплазии обусловлена характером и распространенностью патологического процесса, отражающими электрическую нестабильность миокарда и прогрессирующую дисфункцию желудочков сердца.

Аритмический компонент при АДПЖ отличается полиморфизмом желудочковых нарушений ритма сердца. Нередко у больных наблюдается только желудочковая экстрасистолия. В то же

время синкопе или внезапная смерть может быть первым проявлением болезни. Наиболее типичны для АДПЖ эпизоды неустойчивой или устойчивой желудочковой тахикардии с признаками блокады левой ножки пучка Гиса (рис. 22.1).

По нашим наблюдениям можно выделить две группы пациентов с желудочковыми аритмиями на фоне дисплазии. *Первая группа*, как правило, с ограниченным поражением миокарда правого желудочка, отличается наличием полиморфной эктопической активности с вариациями от экстрасистолии до эпизодов неустойчивой или устойчивой эктопической тахикардии.

Для *второй группы* с манифестирующими проявлениями дисфункции правого желудочка типично наличие пароксизмов устойчивой желудочковой тахикардии с механизмом ре-энтри. Нарушение сократимости миокарда приводит к снижению толерантности к физической нагрузке, появлению одышки, отеков и другим проявлениям застойной сердечной недостаточности. Описаны случаи образования тромбов в правом

желудочке с развитием тромбоэмболических осложнений [3].

При объективном осмотре у больных обычно не выявляют каких-либо особенностей. Иногда наличие заболевания может быть заподозрено при отсутствии симптомов по увеличению размеров сердца на рентгенограмме.

Электрокардиография

12-канальная ЭКГ

Электрокардиография является простым и информативным методом диагностики АДПЖ.

Желудочковые нарушения ритма, изменяющиеся у пациентов с АДПЖ от частой желудочковой экстрасистолии до устойчивой желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков, имеют характерную электрокардиографическую картину на ЭКГ в виде комплексов с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса и различными вариантами направления электрической оси сердца (отклонение влево, вправо или промежуточная позиция). Это связано с преимущественным происхождением желудочковых аритмий из правого желудочка.

ЭКГ у пациентов с АДПЖ на синусовом ритме также имеет свои отличительные черты. Структурное повреждение миокарда, вызванное жировым или фиброзно-жировым замещением здоровых тканей, характерное для АДПЖ, приводит к изменению электрической активности сердца, как во время деполяризации, так и во время реполяризации. Прогрессирование заболевания, увеличение объема пораженной ткани, дилатация сердечных камер, повреждение проводящей системы сердца, возраст пациента, фаза и длительность заболевания являются основными факторами, влияющими на степень патологического изменения ЭКГ. Наиболее характерными признаками ЭКГ на синусовом ритме у пациентов с АДПЖ являются: отрицательная волна Т в грудных отведениях (V_1-V_5), блокада правой ножки пучка Гиса, увеличение продолжительности QRS более 110 мс изолированно в правых грудных отведениях (V_1-V_3) и волна "эпсилон". Значительно реже встречаются ЭКГ-признаки увеличения правого предсердия, удлинение интервала PQ, снижение вольтажа QRS.

Увеличение продолжительности QRS в правых грудных отведениях более 110 мс является *большим* критерием АДПЖ. По данным G. Fontaine и соавторов, продолжительность QRS в V_1 более 110 мс имела 55% -ную чувствительность и 100% -ную специфичность для диагностики аритмогенной дисплазии [23]. Для увеличения чувствительности данного критерия S. Peters и соавторы проанализировали со-

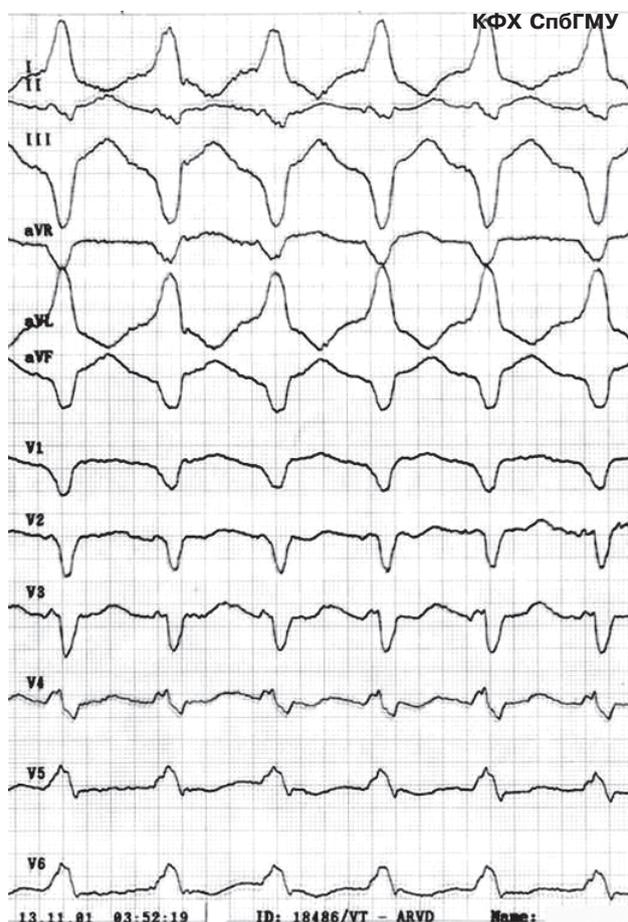


Рис. 22.1. Желудочковая тахикардия из области приточно-отдела правого желудочка у больного с АДПЖ, зарегистрированная в 12 отведениях поверхностной ЭКГ

отношение продолжительности QRS в правых и левых грудных отведениях у пациентов с АДПЖ и идиопатическими желудочковыми аритмиями. Оказалось, что отношение продолжительности QRS в отведении V_2 к таковой в отведении V_4 или отношение суммы продолжительностей QRS в правых грудных отведениях ($V_1+V_2+V_3$) к аналогичной сумме в левых отведениях ($V_4+V_5+V_6$) более 1,1 имело 93% -ную чувствительность и 100% -ную специфичность для диагностики АДПЖ. В отличие от этих результатов, изолированное увеличение продолжительности QRS в отведении V_2 более 110 мс в данной работе обладало только 76% -ной чувствительностью [54].

Еще один *большой* электрокардиографический критерий диагностики АДПЖ – регистрация волны “эпсилон” в отведении V_1 , встречающейся в 7–30% случаев. Волна “эпсилон” представляет собой потенциал малой амплитуды на восходящем сегменте ST и отражает замедленную деполяризацию правого желудочка (ПЖ) (рис. 22.2) [44].

Для повышения чувствительности этого признака регистрацию ЭКГ у больных с правожелудочковыми аритмиями рекомендуют проводить с усилением (20 мм/мВ) и при использовании особой схемы установки электродов: электрод с правой руки – на основание грудины, с левой – над мечевидным отростком, электрод с левой ноги – в позицию отведений V_4-V_5 .

Одной из основных электрокардиографических находок при АДПЖ является изменение реполяризации в виде неспецифической инверсии зубца Т в правых грудных отведениях (рис. 22.3).

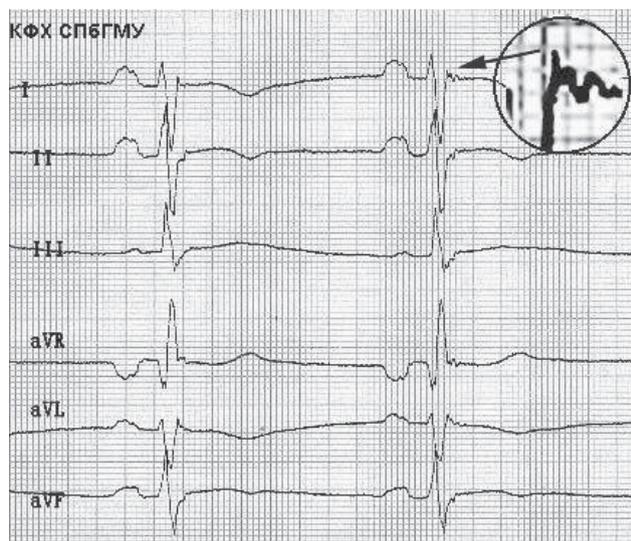


Рис. 22.2. Регистрация волны “эпсилон” в стандартных и усиленных отведениях поверхностных ЭКГ

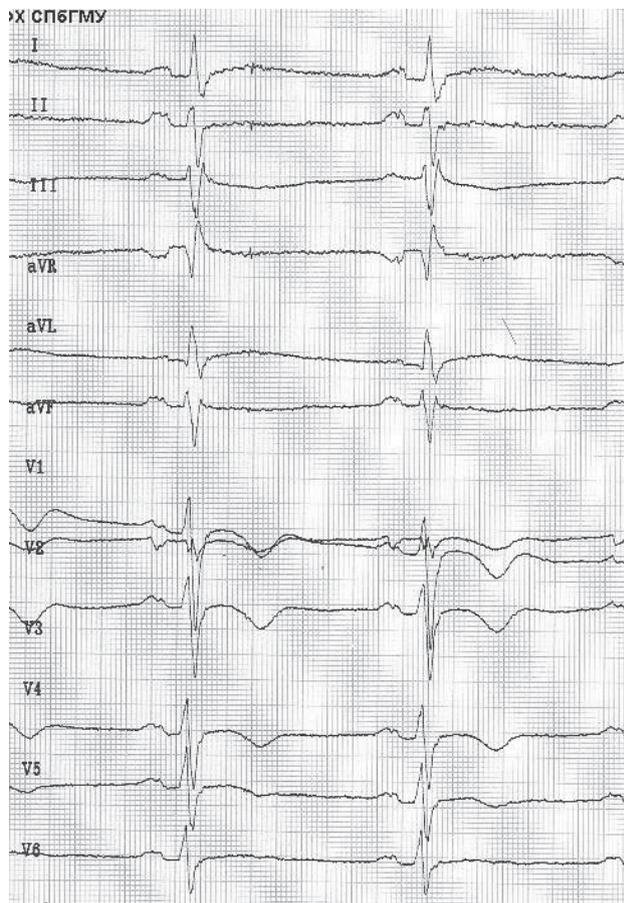


Рис. 22.3. Инверсия зубца Т. Обратите внимание на прекардиальные отведения поверхностной ЭКГ

В случаях диффузных форм заболевания эти изменения могут регистрироваться с отведений V_1 по V_6 , реже в отведениях II, III, aVF. Хотя механизм этого явления не полностью понятен, были предложены различные объяснения: возможность изменения волны Т вследствие дефекта проведения в парietальных отделах правого желудочка [24] или вторичный характер аномальной реполяризации, обусловленный длительными эпизодами желудочковой тахикардии [35]. А. Nava с соавторами, исследовав изменения волны Т у 24 пациентов с АДПЖ, выявили, что увеличение негативности волны Т в грудных отведениях имело прямую корреляцию с увеличением правого желудочка [52].

Авторы предположили, что изменения реполяризации связаны со смещением левого желудочка кзади вследствие дилатации правого. Следует учесть, что данный признак считается патологическим и характерным для АДПЖ у пациентов старше 12 лет при отсутствии полной блокады правой ножки пучка Гиса, а также при исключении ишемии в области передней стенки левого желудочка.

Еще одним проявлением изменения реполяризации является подъем сегмента ST в правых грудных отведениях. D. Corrado и соавторы выявили подъем сегмента ST в правых грудных отведениях в 14% случаев внезапной смерти у молодых людей [16]. В 92% случаев по данным аутопсии у них была выявлена аритмогенная дисплазия с преобладающим поражением передней стенки правого желудочка. По данным исследователей, для этого варианта дисплазии было характерно развитие в покое полиморфной желудочковой тахикардии с трансформацией в фибрилляцию желудочков, что характерно для синдрома Brugada. Взаимосвязь между этими двумя аритмогенными формами пока остается неясной.

Достаточно частой находкой у пациентов с АДПЖ является дисперсия интервала QT, отражающая электрическую нестабильность миокарда. Информативность данного показателя достаточно высока. A. Nava с соавторами проанализировали этот феномен в трех различных группах: 1) у молодых людей, умерших внезапно, по данным аутопсии которых был установлен диагноз АДПЖ; 2) у пациентов с дисплазией, имевших желудочковые аритмии; 3) у здоровых людей [52]. Оказалось, что дисперсия QT была статистически значимо выше у людей, умерших внезапно, по сравнению с двумя другими группами. Анализ различных компонентов интервала QT (QRS и интервал JT) выявил, что дисперсия интервала QT обусловлена увеличением продолжительности комплекса QRS в правых грудных отведениях, в то время как интервал JT значимо не увеличивался, то есть дисперсия QT у пациентов с АДПЖ обусловлена дисперсией комплекса QRS, и ее увеличение отражает возрастание электрической нестабильности миокарда.

В работе P. Turrini и соавторов, исследовавших электрокардиографические характеристики пациентов с различными проявлениями АДПЖ (от ЖЭ до устойчивой ЖТ и внезапной смерти) и у здоровых людей, было показано, что дисперсия $QRS \geq 40$ мс являлась независимым предиктором внезапной смерти у пациентов с АДПЖ с чувствительностью 90% и специфичностью 77%. Синкопе, дисперсия $QT > 65$ мс и отрицательная волна T в правых грудных отведениях служили факторами риска возникновения жизнеопасных аритмий у этих пациентов [68].

Холтеровское мониторирование ЭКГ

Суточное холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) играет достаточно важную роль в диагностике аритмогенной дисплазии правого желудочка. Двадцатичетырехчасовая или более длительная регистрация ЭКГ демонстрирует, что

большинство жалоб, имеющих у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка, таких как внезапная слабость, головокружение, учащенное сердцебиение, пресинкопе или синкопе, в основном обусловлены наличием устойчивой мономорфной желудочковой тахикардии [8].

Однако основная диагностическая ценность ХМ ЭКГ заключается в возможности регистрации в покое желудочковой экстрасистолии и неустойчивой желудочковой тахикардии, которые могут протекать у пациентов с АДПЖ совершенно бессимптомно. Желудочковая экстрасистолия является часто наблюдаемым феноменом у пациентов с АДПЖ, а выявление более 1000 желудочковых экстрасистол за 24 часа регистрации ЭКГ является малым критерием диагностики данного заболевания. Одиночные, парные, групповые желудочковые экстрасистолы или эпизоды неустойчивой тахикардии демонстрируют, преимущественно, морфологию блокады левой ножки пучка Гиса и происходят из межжелудочковой перегородки или правого желудочка. Морфология и электрическая ось желудочковых экстрасистол в большинстве случаев аналогичны таковым во время пароксизма устойчивой желудочковой тахикардии и, соответственно, как экстрасистолия, так и тахикардия возникают из одной аритмогенной зоны, хотя встречаются ситуации, когда экстрасистолы и устойчивая желудочковая тахикардия происходят из различных фокусов. В исследовании G. Fontaine и соавт., изучавших данные ХМ ЭКГ у пациентов с АДПЖ, большинство больных имели частую желудочковую экстрасистолию (более 10 в час) и 78% этих экстрасистол носило полиморфный характер [24].

Сигнал-усредненная ЭКГ

Сигнал-усредненная ЭКГ позволяет выявить наличие у пациентов поздних потенциалов желудочков (ППЖ). Поздние потенциалы желудочков представляют собой низкоамплитудные высокочастотные потенциалы фрагментированной электрической активности в конце комплекса QRS или на сегменте ST во время диастолы желудочков, возникающие в области замедленного проведения возбуждения по участкам миокарда, формирующим аритмогенные зоны и предрасполагающим к появлению злокачественных желудочковых аритмий (рис. 22.4). Считают, что в основе электрофизиологического феномена ППЖ лежит локальная задержка проведения возбуждения в зоне ишемии миокарда, воспалительные или рубцовые участки миокарда, местные нарушения электролитного баланса и другие факторы, вызывающие локальные нарушения проводимости и появление очагов

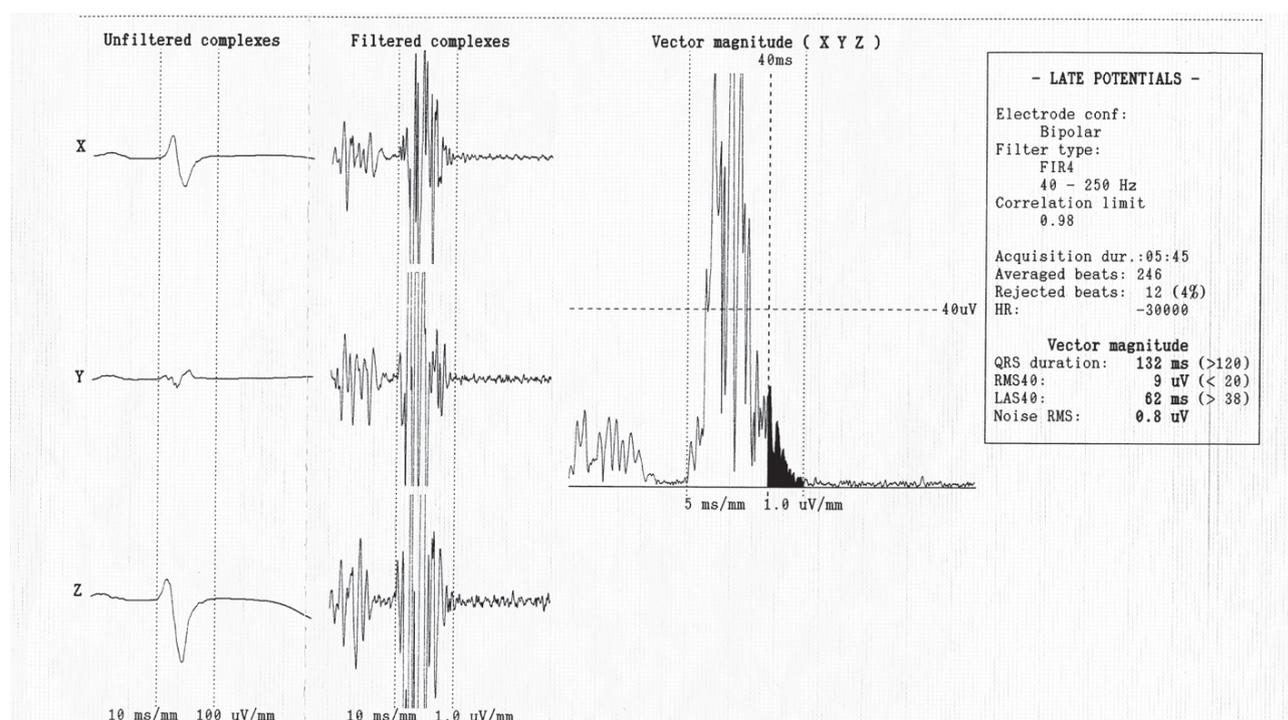


Рис. 22.4. Выявление поздних потенциалов желудочков при регистрации сигнал-усредненной ЭКГ у больного с АДПЖ

отсроченной электрической активации. Расположение зоны повреждения миокарда является очень существенным фактором для выявления поздних желудочковых потенциалов.

Известно, что в случае ранней активации пораженного участка низкоамплитудная фракционированная активность может регистрироваться при эндокардиальном картировании. Однако на поверхностной ЭКГ она будет не видна вследствие ее прекращения до завершения формирования комплекса QRS. Таким образом, ранняя активация поврежденной зоны будет являться скрытой, приводя к отсутствию поздних потенциалов желудочков при регистрации сигнал-усредненной ЭКГ.

В настоящее время регистрация ППЖ является одним из малых диагностических критериев АДПЖ, однако чувствительность и специфичность данного критерия для скрининга АДПЖ остается неясной.

Эхокардиография

Эхокардиография является одним из наиболее простых и доступных методов диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы. Наиболее важными параметрами при диагностике аритмогенной дисплазии правого желудочка с помощью эхокардиографии являются конечно-диастолический и конечно-систолический диаметры правого желудочка, а также соотношение

конечно-диастолических размеров правого и левого желудочков.

При обычной, рутинной трансторакальной эхокардиографии аритмогенная дисплазия выявляется только в явных формах, причем большое значение имеет опыт исследователя в проведении эхокардиографии именно у больных с АДПЖ. Важным моментом в верификации аритмогенной дисплазии является оценка секторальной сократимости правого желудочка, что не входит в протокол стандартного эхокардиографического исследования. Поэтому использование этой методики для первичного скрининга больных с АДПЖ представляется не оправданным [57].

Многопроекционная рентгеноконтрастная вентрикулография правого желудочка

Вентрикулография правого желудочка до настоящего времени рассматривается большинством экспертов как метод выбора в диагностике аритмогенной дисплазии правого желудочка. Рентгеноконтрастное исследование позволяет выявить не только начальные структурные изменения стенок правого желудочка в виде сегментарной дилатации, аневризм и патологического контрастирования миокарда, но и снижение сегментарной и общей насосной функции правого желудочка, а также его диффузную дилатацию (рис. 22.5–22.7).

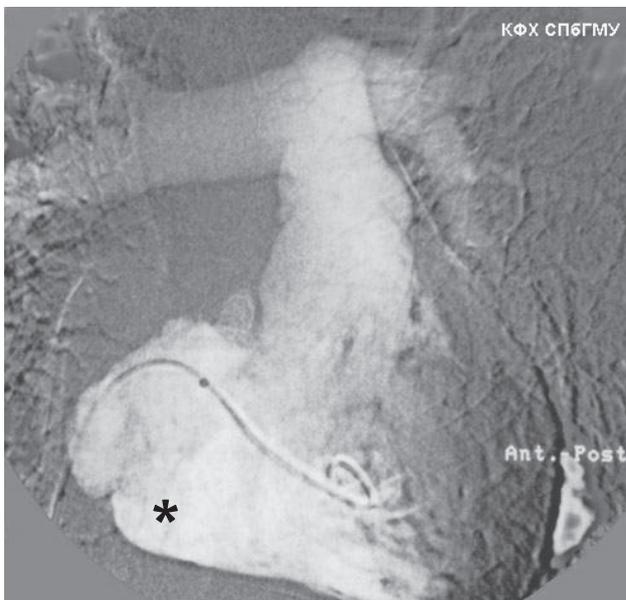


Рис. 22.5. Вентрикулография правого желудочка. Патологическое расширение приточного отдела правого желудочка (отмечено звездочкой)

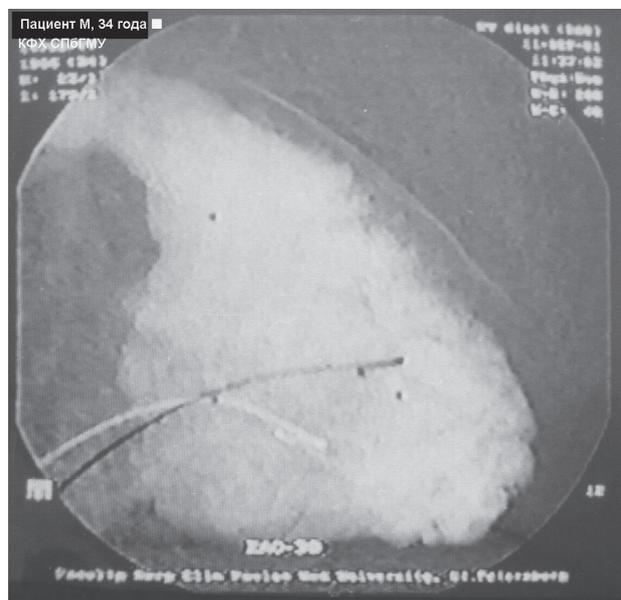


Рис. 22.7. Вентрикулография правого желудочка у больного с АДПЖ. Диффузное поражение правого желудочка

Важными факторами получения адекватного результата при проведении исследования являются: контрастирование правого желудочка на фоне стабильного ритма (при отсутствии желудочковых экстрасистол), оценка кинетики стенок в фазу систолы и диастолы, оценка сегментарной сократимости правого желудочка (рис. 22.8).

Обычно используется методика, предложенная J.L. Ubago с соавторами [69]. Качественные вентрикулограммы позволяют провести анализ

общей и региональной морфологии и сократимости стенок правого желудочка. В норме нижняя стенка и верхушка имеют гармоничную структуру и сократимость. Приточная часть выходного тракта прямая и несколько изогнута. При этом, несмотря на незначительную амплитуду сокращений, в этой зоне не выявляются акинезия и дискинезия. Выраженность трабекулярного аппарата затрудняет анализ морфологии передней стенки правого желудочка.

Важным в диагностике АДПЖ является анализ объема правого желудочка. В норме конечно-диастолический объем правого желудочка больше, чем левого. Значение объема правого желудочка, соотношенного с площадью тела, увеличивается с возрастом. У больных с АДПЖ наблюдается значительное увеличение этих показателей. По данным J. Dauber и соавторов, конечно-диастолический и конечно-систолический размеры правого желудочка у больных с АДПЖ составили 134 ± 26 и 76 ± 34 мл/м² по сравнению с 79 ± 0 и 32 ± 6 мл/м² в контрольной группе. Дисфункция правого желудочка при АДПЖ приводила к снижению фракции выброса с $59 \pm 6\%$ в группе контроля до $43 \pm 12\%$ у больных с патологией [19].

Однако следует отметить индивидуальные особенности в различных группах больных. Локальные формы АДПЖ могут быть не связаны со значимым увеличением размеров правого желудочка.

До настоящего времени многие ангиографические признаки АДПЖ носят описательный

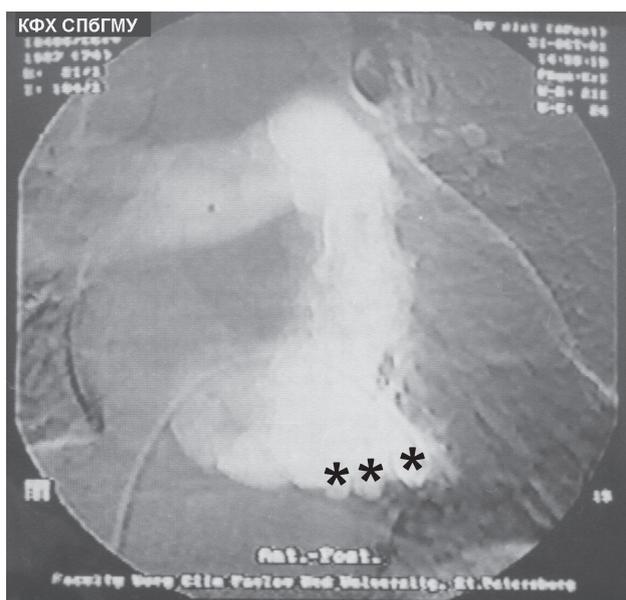


Рис. 22.6. Вентрикулография правого желудочка у больного с АДПЖ. Множественные аневризмы в области верхушки правого желудочка (отмечены звездочками)

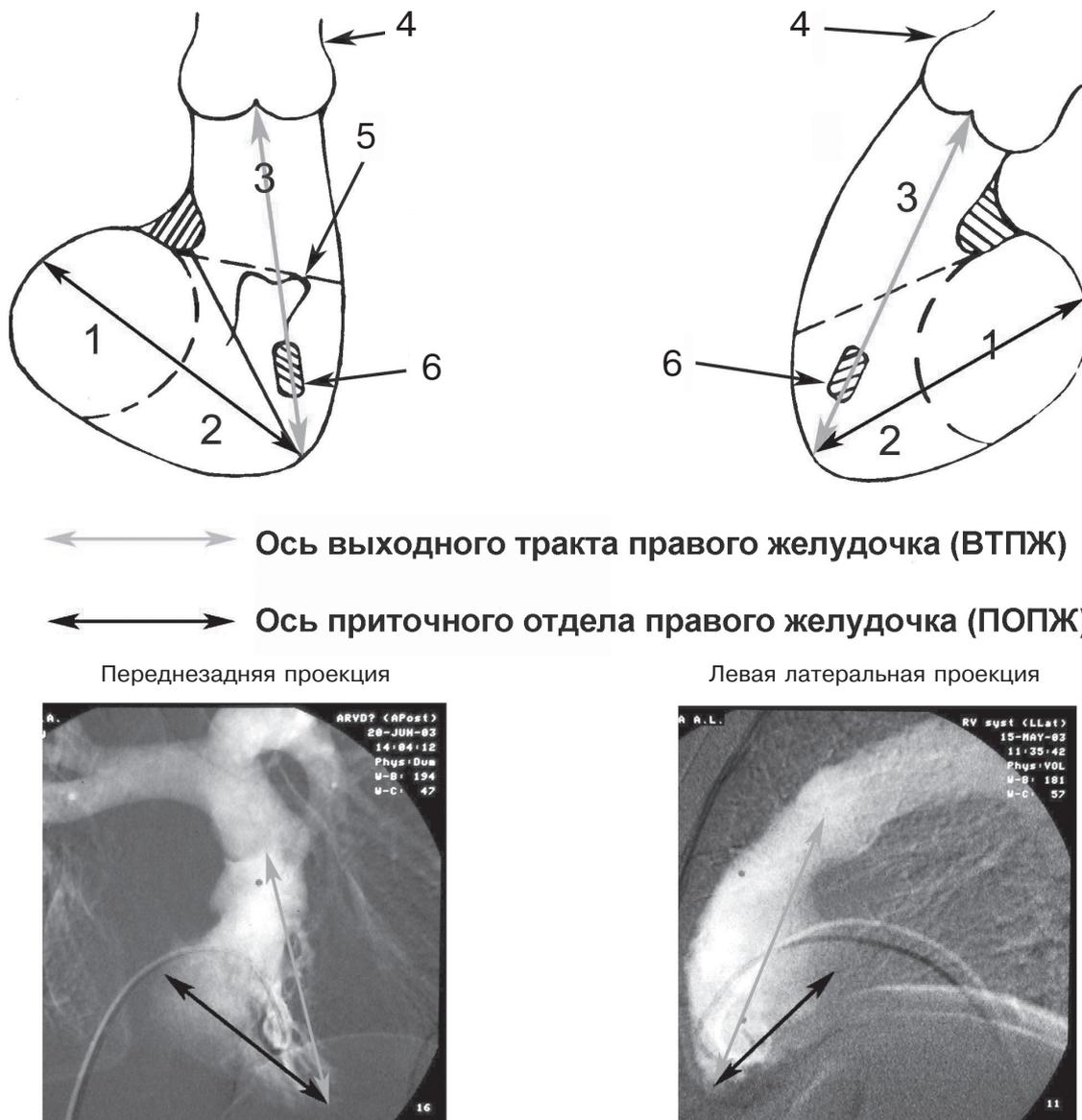


Рис. 22.8. Схема правого желудочка (разделение по сегментам). 1 – синусный отдел приточного тракта правого желудочка; 2 – трабекулярный отдел приточного тракта правого желудочка; 3 – конусный отдел выходящего тракта правого желудочка; 4 – легочная артерия, ствол; 5 – перегородочно-краевая трабекула; 6 – модераторный пучок

характер, недостаточно специфичны и во многом зависят от опыта исследователя.

Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет не только оценить размеры и сократимость правого желудочка [5], но и выявить повышенное содержание жировой ткани в миокарде (рис. 22.9).

Однако правый желудочек имеет небольшую толщину стенок, что может внести погрешность в оценку, а эпикардиальный жир наблюдается и в норме, причем его количество увеличивается с возрастом. До настоящего времени отсутствует стандартный протокол магнитно-резонансной то-

мографии у пациентов с аритмогенной дисплазией правого желудочка. Перечисленные факторы могут повлиять на интерпретацию данных, полученных при МРТ. На современном уровне технологии метод магнитно-резонансной томографии у больных с АДПЖ имеет относительно низкую чувствительность и значение его в диагностике скрытых форм остается спорным. Правильность трактовки полученных данных определяется во многом опытом исследователя. Поэтому в настоящее время данные МРТ при установлении диагноза аритмогенной дисплазии используются только в сочетании с результатами других методов исследования, наиболее часто – рентгеноконтрастной вентрикулографии правого желудочка [14].

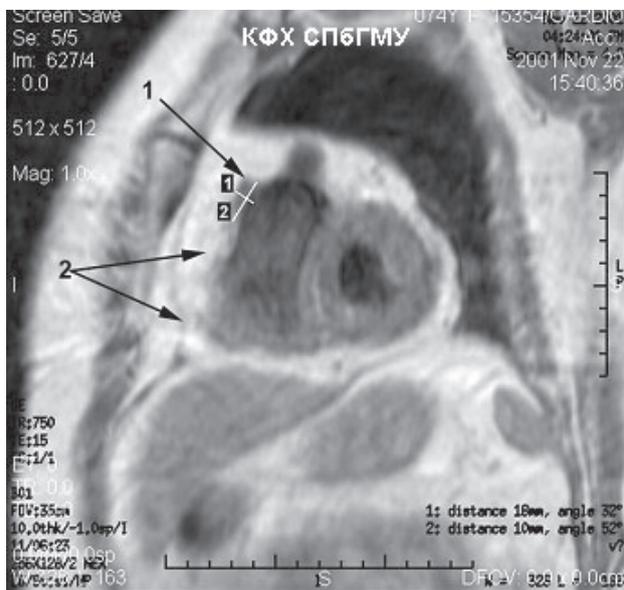


Рис. 22.9. МРТ пациента с диффузной формой АДПЖ. Аневризма в верхней трети правого желудочка (1); жировое замещение миокарда правого желудочка (2) (собственное наблюдение)

Эндомиокардиальная биопсия

Эндомиокардиальная биопсия позволяет получить патоморфологические данные о патологическом процессе в правом желудочке (рис. 22.10 и 22.11, собственные наблюдения).

Выявленные при биопсии специфические изменения являются “большими критериями” при установлении диагноза АДПЖ. Интересны данные D. Mehta и соавторов, которые выявили значимую корреляцию между выявленными при биопсии

признаками АДПЖ, регистрацией устойчивой желудочковой тахикардии, аномальной сигнал-усредненной ЭКГ и установленными при эхокардиографии изменениями правого желудочка. Так, аномальная эхокардиограмма правого желудочка являлась чувствительным (73%) и специфическим (94%) индикатором выявления характерных гистологических изменений. Наличие устойчивой желудочковой тахикардии при высокой чувствительности (90%) имело низкую специфичность (56%). Напротив, регистрация желудочковой тахикардии и аномальная сигнал-усредненная ЭКГ оказались показателями высокой специфичности и низкой чувствительности для аномальных гистологических находок в миокарде [48].

Следует помнить, что значительная жировая инфильтрация правого желудочка наблюдается у более 50% пожилых людей, а интрамуральный жир в передней части верхушки выявлен у 15% пациентов контрольной группы [9]. Таким образом выявление жировой ткани в миокарде правого желудочка само по себе не является специфическим признаком для установления диагноза аритмогенной дисплазии. Следует учитывать, что биопсия патологически измененной, истонченной стенки правого желудочка сопряжена с повышенным риском перфорации и гемоперикарда. Значение этой методики может быть ограниченным и в случаях локальных форм аритмогенной дисплазии, когда патологически измененная ткань может не попасть в биоптат.

Для дифференциальной диагностики АДПЖ и миокардита может быть необходимо сравнение биопсийных проб из правого и левого желудочков.

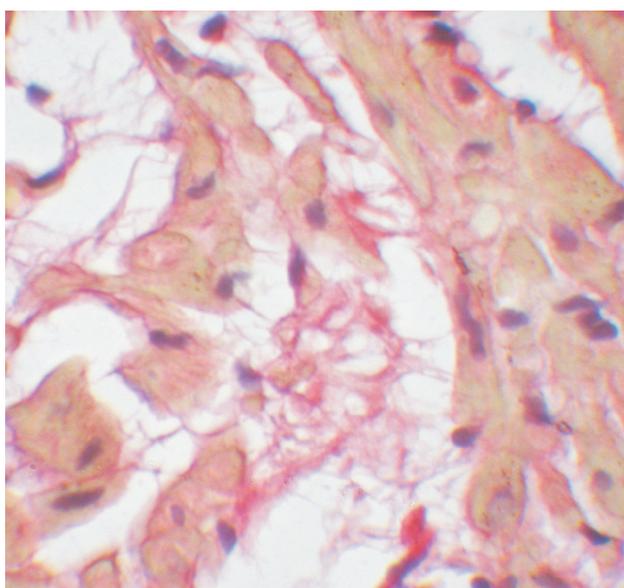


Рис. 22.10. Гистологическое исследование миокарда у больного с АДПЖ. Дезорганизация мышечных волокон за счет разрастаний соединительной ткани и очагового липоматоза

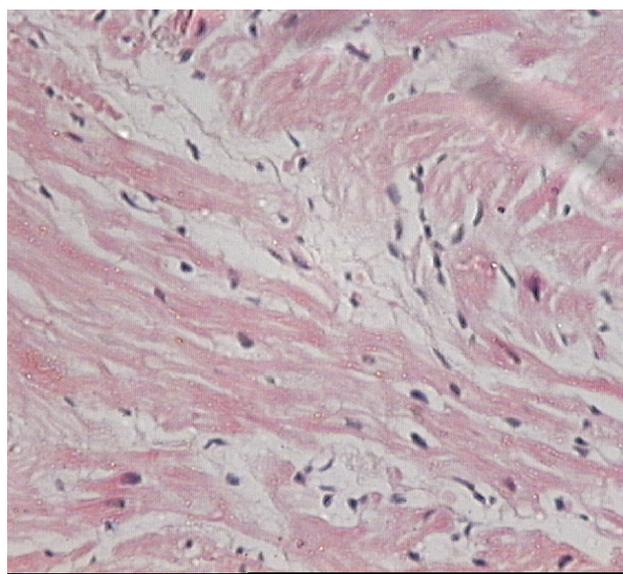


Рис. 22.11. Гистологическое исследование миокарда у больного с АДПЖ. Разрастания жировой и фиброзной ткани, хаотичный ход мышечных волокон, неравномерная их гипертрофия, клеточность стромы, выраженный отек ткани

С. Chimentu и соавторы, обследовав большую группу больных, выявили, что у 48% больных с правожелудочковым миокардитом присутствовали признаки локального воспаления и в левом желудочке, в отличие от группы больных с АДПЖ [10].

Радионуклидные методы исследования

Радионуклидные методы диагностики являются альтернативой инвазивной вентрикулографии и позволяют оценить сегментарную и глобальную сократимость желудочков сердца. Аномальная сократимость правого желудочка, выявленная при радиоизотопной вентрикулографии, имела 100%-ную специфичность и положительную диагностическую значимость. При сравнении данных радионуклидной вентрикулографии правого желудочка с данными эхокардиографии все пациенты с аритмогенной дисплазией правого желудочка имели отношение конечно-диастолических объемов правого и левого желудочков более 1,8 и фракцию выброса правого желудочка во время нагрузки менее 50% [41].

Использование позитронно-эмиссионной томографии позволило “визуализировать” интрамуральные ганглии и оценить характер иннервации миокарда. По данным Т. Wichter и соавторов, у больных с аритмогенной дисплазией выявляется значительное снижение плотности бета-адренергических рецепторов миокарда правого желудочка, что приводит к дисперсии рефрактерностей и может быть одним из аритмогенных факторов в этой группе пациентов [74].

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ АДПЖ

В настоящее время диагноз аритмогенной дисплазии/кардиомиопатии правого желудочка устанавливается по совокупности *больших* и *малых* признаков, базирующихся на структурных, гистологических, электрокардиографических, аритмических и генетических факторах (табл. 22.2).

О наличии патологии свидетельствует выявление у пациента двух *больших* признаков или одного *большого* и двух *малых*, или четырех *малых* из разных групп.

Таблица 22.2

Критерии диагностики аритмогенной дисплазии правого желудочка. Модификация классификации W.J. McKenna et al., 1994; (D. Corrado et al., 2000)

I. Семейный анамнез

Большой признак:

– наследственный характер патологии, подтвержденный данными аутопсии или при операции.

Малые признаки:

- внезапная смерть в семье (< 35 лет) с предполагаемой дисплазией/кардиомиопатией ПЖ;
- данные семейного анамнеза (клинический диагноз, основанный на настоящих критериях).

II. Аномалии деполяризации/проведения

Большой признак:

– волны эpsilon или локальное увеличение длительности (более > 110 мс) комплекса QRS в правых грудных отведениях V₁–V₃.

Малый признак:

– поздние потенциалы желудочков при сигнал-усредненной ЭКГ.

III. Аномалии реполяризации

Малый признак:

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

IV. Аритмии

Малые признаки:

- ЖТ с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса (устойчивая и неустойчивая) по данным ЭКГ, суточного мониторирования и пробы с нагрузкой;
- частая ЖЭ (> 1000/сут) при холтеровском мониторировании.

V. Глобальная и/или региональная дисфункция и структурные изменения*

Большие признаки:

- значительная дилатация и снижение ФВ ПЖ при отсутствии или только незначительном вовлечении левого желудочка;
- локальные аневризмы ПЖ (акинетичные или дискинетичные зоны с диастолическим выбуханием);
- значительная сегментарная дилатация ПЖ.

Малые признаки:

- умеренная общая дилатация ПЖ и/или снижение ФВ при нормальном ЛЖ;
- умеренная сегментарная дилатация ПЖ;
- региональная гипокинезия ПЖ.

VI. Характеристика ткани стенок

Большой признак:

– замещение соединительно-жировой тканью миокарда при эндомикардиальной биопсии.

Примечание: * выявлены при эхокардиографии, вентрикулографии, магнитно-резонансной томографии или радиоизотопной вентрикулографии, ЖТ – желудочковая тахикардия, ПЖ – правый желудочек, ФВ – фракция выброса, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ЛЖ – левый желудочек

Хотя используемые критерии и представляют собой удобный клинический метод установки диагноза АДПЖ, оптимальная оценка ценности диагностических параметров требует проспективной оценки большой популяции с использованием данных международного регистра. Возможно, фенотип аритмогенной дисплазии шире, чем мы предполагаем, и незначительные проявления структурной аномалии правого желудочка могут быть проявлением болезни, особенно в случаях отягощенной наследственности. Предложенные диагностические критерии высоко специфичны, но недостаточно чувствительны.

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозная терапия

Специфического лечения, направленного на сам патологический процесс при АДПЖ, в настоящее время не существует. При развитии дисфункции миокарда проводится коррекция сердечной недостаточности. Но определяющим в лечении этих больных является антиаритмическая терапия, направленная на профилактику и купирование желудочковых аритмий.

В настоящее время нет единого мнения относительно стратегии лечения у асимптомных пациентов с незначительными морфологическими изменениями правого желудочка и без желудочковых аритмий. В этих случаях оправдано использование бета-блокаторов для снижения риска возникновения адренергически стимулированных желудочковых аритмий. При наличии у больного симптомных желудочковых экстрасистол или эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии лечение также целесообразно начинать с бета-блокаторов. Пациенты с пароксизмами устойчивой желудочковой тахикардии должны быть оценены с точки зрения необходимости имплантации кардиовертера-дефибриллятора при обязательном сохранении антиаритмической терапии с целью уменьшения количества разрядов.

Эмпирическое медикаментозное лечение симптомных желудочковых аритмий у больных АДПЖ даже с использованием антиаритмических препаратов III класса может быть безуспешным или связано с риском развития побочных явлений. Эффективность использования медикаментов различна. По данным Т. Wichter и соавторов, лучшие результаты были получены при использовании соталола (83%) в сравнении с верапамилом, эффективность которого составила 50%, амиодароном (25%) и бета-блокаторами (29%) [72].

Использование программируемой стимуляции желудочков, суточного мониторирования ЭКГ или нагрузочных проб для тестирования

антиаритмических препаратов повышает эффективность медикаментозной терапии до 74–89% с риском развития рецидива тахикардии в отдаленном периоде до 12%.

В случаях неэффективности или невозможности использования антиаритмических препаратов могут быть применены хирургические или катетерные методы лечения.

Хирургические методы

Первой попыткой воздействовать на субстрат тахикардии хирургическим путем явилась венстрикулотомия правого желудочка в зоне наиболее ранней эпикардальной активации, выполненная G. Guiraudon с соавторами в 1974 году. В последующем эта группа авторов предложила для лечения больных с АДПЖ операцию полной изоляции свободной стенки правого желудочка [30]. Однако широкого распространения эта операция не нашла по причине частого развития острой правожелудочковой недостаточности. Описаны отдельные случаи длительного эффекта изоляции правого желудочка при незначительном снижении его функции на фоне двухкамерной электрокардиостимуляции [65]. Модификация методики с частичной изоляцией свободной стенки правого желудочка не нашла широкого применения вследствие частых рецидивов тахикардии [53]. Одним из вариантов хирургического лечения аритмогенной дисплазии можно считать трансплантацию сердца. Как метод лечения сердечной недостаточности у этой группы больных возможно использование кардиомиопластики правого желудочка [28].

Катетерные методы

Желудочковые нарушения ритма при аритмогенной дисплазии правого желудочка связаны или с аномальной эктопической активностью, или с наличием зон “медленного” проведения и ре-ентри тахикардиями. Гетерогенность морфологических изменений и прогрессирование патологического процесса при АДПЖ являются причиной полифокального характера и трансформации желудочковых аритмий.

В 1984 г. P. Pusch с соавторами впервые сообщил об успешной катетерной деструкции зоны устойчивой желудочковой тахикардии у 27-летнего пациента с аритмогенной дисплазией правого желудочка [62].

В зависимости от механизма аритмии направленность и методика катетерной деструкции различны. Механизм ре-ентри связан с наличием зоны “медленного проведения”, которая является критическим звеном тахикардии и целью катетерного воздействия. Нередко полиморфность желудочковой тахикардии обусловлена

наличием нескольких точек “выхода” вокруг одной области “медленного проведения”. Как и при коронарогенных ре-ентри желудочковых тахикардиях, наиболее эффективны воздействия в зону “медленного проведения” [21, 36].

Замедление проведения в измененной патологическим процессом ткани проявляется в виде фрагментации сигнала с поверхности эндокарда, известное как феномен “поствозбуждения” (рис. 22.12).

Сохранение фрагментации во время тахикардии может быть подтверждением близости области регистрации к зоне тахикардии (рис. 22.13).

Достижение феномена “скрытого вхождения” с регистрацией постстимуляционного интервала, аналогичного циклу тахикардии, свидетельствует о нахождении катетера в критической зоне (рис. 22.14).

Воздействие тока высокой частоты в этих случаях, как правило, купирует тахикардию (рис. 22.15).

Новые возможности в лечении больных с АДПЖ открылись при появлении методики электроанатомического картирования. Регистрация амплитуды и направленности сигналов с поверхности эндокарда позволяет не только определить механизм тахикардии, но и визуализи-

ровать распространенность патологического процесса. М. Voulos с соавторами выявили корреляцию между данными магнитно-резонансной томографии и эхокардиографии и результатами электроанатомического картирования [6].

Эффективность и отдаленные результаты катетерной деструкции при АДПЖ определяются тремя факторами: полиморфностью субстрата тахикардии, сложностями идентификации критической зоны, а также дальнейшим развитием заболевания. АДПЖ – прогрессирующая патология с высокой вероятностью возникновения новых желудочковых аритмий. Распространенность субстрата и его развитие при аритмогенной дисплазии нередко делают невозможным полное устранение аритмогенной зоны, но позволяют ее модифицировать и достичь устойчивого положительного клинического эффекта. Нередко больным требуется выполнить несколько операций. По данным G. Fontaine и соавторов, эффективность первой операции составила 32%. После второй операции эффект достигнут у 45% больных. И в результате трех процедур был достигнут устойчивый положительный результат в период наблюдения 5,4 года [27]. Следует отметить, что даже при сохранении индукции тахикардии после катетерной операции в 70–80%

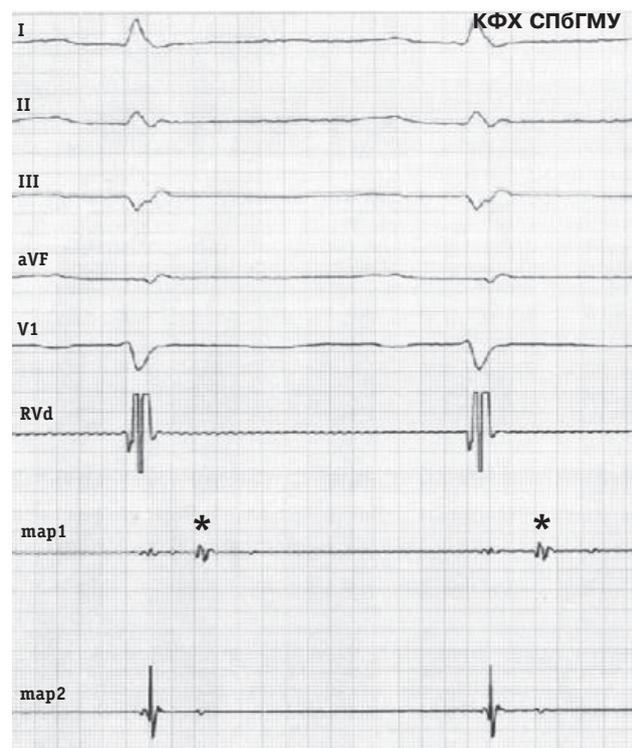


Рис. 22.12. Феномен “поствозбуждения”. Сверху вниз представлены I, II, III, aVF, V₁-отведения ЭКГ, электрограммы из области верхушки правого желудочка (RVd), выходного тракта правого желудочка (map 1, map 2). Звездочками показан феномен “поствозбуждения” у больного с АДПЖ

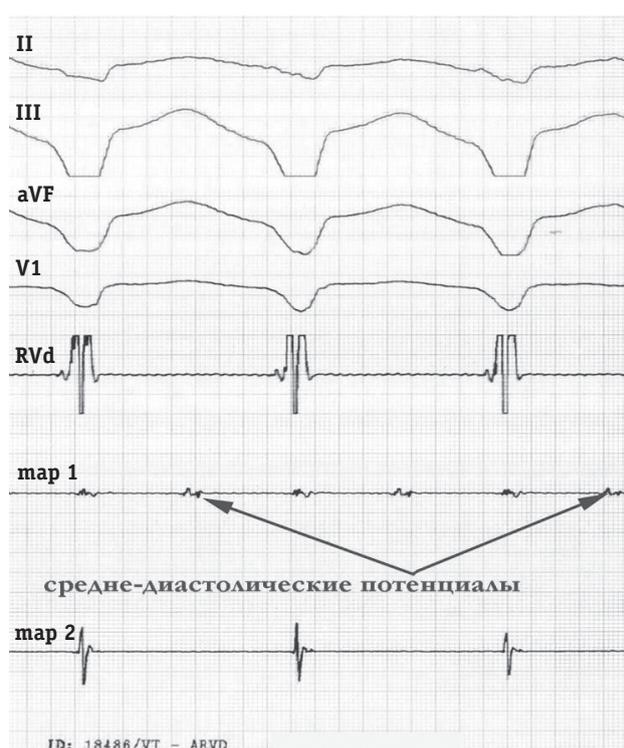


Рис. 22.13. Регистрация среднедиастилических потенциалов у больного с АДПЖ на фоне ре-ентри ЖТ. Сверху вниз представлены II, III, aVF, V₁-отведения ЭКГ, электрограммы из области верхушки правого желудочка (RVd), выходного тракта правого желудочка (map 1, map 2)

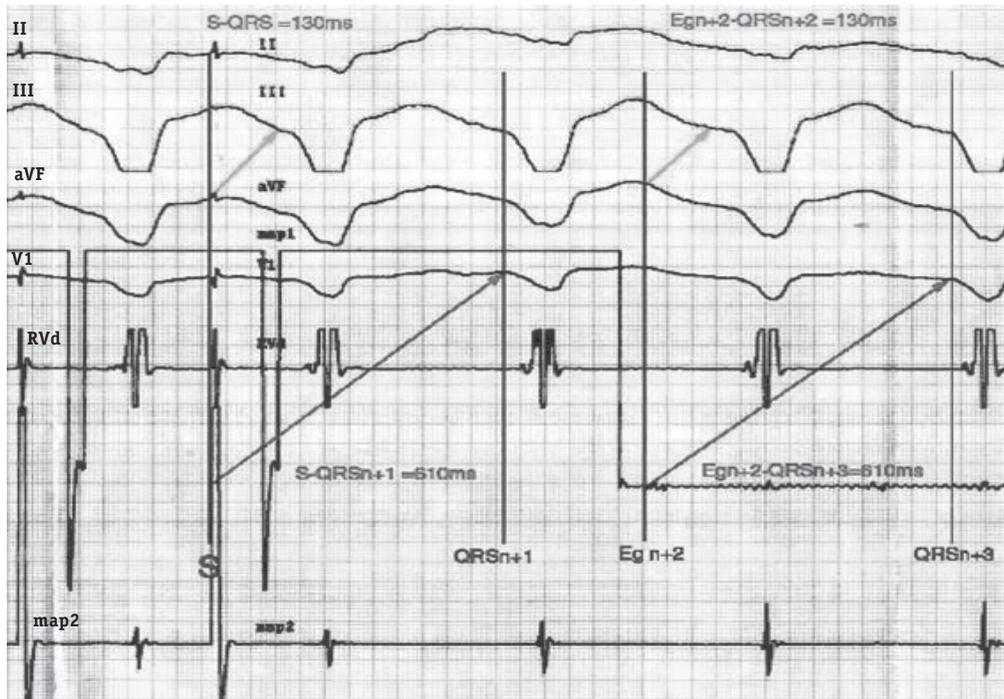


Рис. 22.14. Демонстрация феномена “скрытого вхождения” в цикл тахикардии

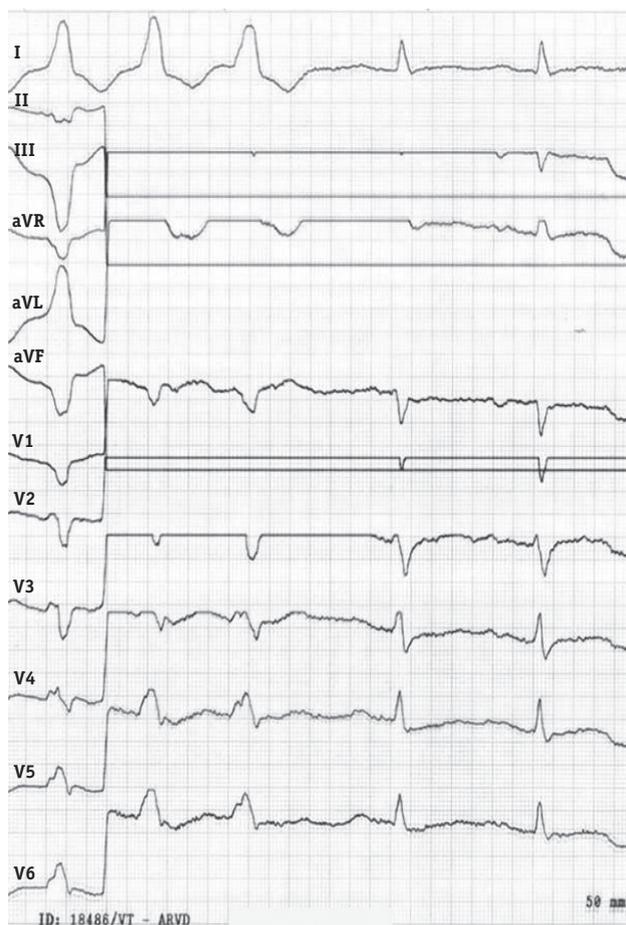


Рис. 22.15. Купирование ЖТ во время воздействия тока высокой частоты

случаев ранее безуспешная антиаритмическая терапия становится эффективной [38].

Имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов

Как и пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, больные с аритмогенной дисплазией правого желудочка имеют высокий риск внезапной сердечной смерти. Пациентам группы риска показана имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов. В отличие от ишемической болезни сердца в отношении АДПЖ нет единого мнения о необходимости имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов для первичной профилактики внезапной сердечной смерти. В настоящее время эта операция как мера первичной профилактики оправдана у пациентов с отягощенным анамнезом (наличие внезапно погибших ближайших родственников с верифицированной аритмогенной дисплазией правого желудочка) и имеющих признаки этой патологии. Дополнительным фактором могут быть данные генетического анализа, особенно выявление типа ARVD2 (АДПЖ2), который характеризуется возникновением полиморфной желудочковой тахикардии и внезапной смертью в юном возрасте.

Пациенты, перенесшие эпизоды фибрилляции желудочков или имеющие в анамнезе устойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии, являются безусловными кандидатами для вторичной профилактики внезапной сердечной смерти

с использованием имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов. Использование этих устройств позволяет значительно снизить риск аритмической смерти. Однако у большинства пациентов при этом сохраняется потребность в постоянном приеме антиаритмических препаратов с целью уменьшения количества разрядов дефибриллятора [29, 39].

Имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов у больных этой группы, учитывая изменения в правом желудочке, может быть сопряжена с нарушением детекции из-за сниженной амплитуды волны R, высокими порогами стимуляции и высоким риском перфорации миокарда электродом.

Выбор лечебной тактики

Из-за различных форм и вариантов клинического течения аритмогенной дисплазии правого желудочка единого алгоритма лечебной тактики не существует. Условно можно разделить пациентов с аритмогенной дисплазией на следующие пять групп.

1. Пациенты с локальными формами аритмогенной дисплазии в сочетании с асимптомной или малосимптомной желудочковой экстрасистолией и без отягощенного семейного анамнеза. В этих случаях антиаритмическая терапия, за исключением бета-блокаторов, не оправдана. Безусловно, этим пациентам, как и всем больным с АДПЖ, следует избегать интенсивных физических нагрузок и занятий спортом.

2. Пациенты с локальными формами АДПЖ в сочетании с симптоматичной желудочковой экстрасистолией, пароксизмами неустойчивой или устойчивой желудочковой тахикардии. Им показана плановая антиаритмическая терапия. В случаях неэффективности или невозможности медикаментозного лечения целесообразно выполнить катетерную деструкцию зоны тахикардии.

3. Пациенты с установленным диагнозом АДПЖ, но без выраженной дисфункции миокарда правого желудочка. Им может быть проведен подбор антиаритмических препаратов с использованием эндокардиального электрофизиологического исследования с целью предупреждения эпизодов устойчивой, гемодинамически значимой ре-ентри желудочковой тахикардии. При сохранении рецидивов желудочковой тахикардии показаны катетерная операция и последующая имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

4. Пациенты с пароксизмами устойчивой желудочковой тахикардии на фоне выраженной дисфункции миокарда, равно как и перенесшие клиническую смерть вследствие развития пароксизма желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков. Им абсолютно показана имплантация

кардиовертера-дефибриллятора на фоне приема антиаритмических препаратов и медикаментозного лечения сердечной недостаточности.

5. Пациенты с редкими вариантами АДПЖ, когда превалируют явления дисфункции миокарда – болезни Uhl или бивентрикулярной патологии без эпизодов желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков. Этим пациентам показана коррекция проявлений сердечной недостаточности. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора может быть рекомендована в подобных случаях, однако достоверных данных об эффективности их применения в этой группе больных в настоящее время нет.

Особенности социально-бытовой адаптации

Безусловно, диагноз аритмогенной дисплазии правого желудочка в большинстве случаев может оказать существенное влияние как на психологическое состояние пациента, так и на его образ жизни и карьеру. Для некоторых из них наличие врожденной и, в общем, неизлечимой патологии может быть причиной депрессии. Немаловажным моментом является необходимость обследования ближайших родственников больных с установленным диагнозом АДПЖ, что может увеличить число пациентов или возможных скрытых носителей этого заболевания. Поэтому в диалоге с больными и их родственниками следует учитывать ряд факторов:

- наследуемый характер заболевания выявляется только у 30–50% пациентов, при этом степень проявления заболевания может быть различна;
- группу риска составляют больные с отягощенным семейным анамнезом (эпизодами внезапной смерти среди ближайших родственников на фоне АДПЖ) и/или выраженной дисфункцией миокарда;
- занятия спортом, интенсивные физические нагрузки или психоэмоциональный стресс могут провоцировать желудочковые нарушения ритма у больных с АДПЖ.

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ И ПРОГНОЗ

Критерии риска внезапной смерти

В США АДПЖ является причиной внезапной смерти в 5% случаев среди пациентов в возрасте до 65 лет [56] и в 3–4% случаев смерти у молодых спортсменов во время физических занятий [45]. В итальянской области Венето АДПЖ является ведущей причиной внезапной сердечной смерти в возрастной группе до 35 лет [66]. Ежегодная смертность пациентов с АДПЖ, не использующих антиаритмические препараты, со-

ставляет 3% в год. Использование медикаментов позволяет снизить этот риск до 1% [1].

Данных проспективных исследований о влиянии имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов на выживаемость пациентов с АДПЖ в настоящее время нет.

По данным аутопсий в 80% случаев причина смерти больных с АДПЖ связана с внезапной остановкой сердечной деятельности и лишь в 20% случаев смерть наступает вследствие сердечной недостаточности. В половине случаев внезапная смерть наступает во время интенсивных физических нагрузок или психоэмоционального стресса у асимптомных пациентов [2].

В настоящее время проблема стратификации риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма у больных с аритмогенной дисплазией правого желудочка далека от решения. Неясны критерии оценки асимптомных пациентов, выявленных во время семейного скрининга. Одной из причин является отсутствие данных, основанных на длительном наблюдении значительной популяции больных. Имеющаяся информация и попытки построения прогноза основаны на результатах работы отдельных центров. В настоящее время создается международный регистр больных с АДПЖ, который позволит систематизировать результаты работы различных исследований.

Гетерогенная природа аритмогенной дисплазии во многом является причиной того, что не удается связать клинические проявления с прогнозом. Синкопальные эпизоды принято считать отражением тяжести заболевания. Однако при ретроспективном анализе корреляции между синкопе и риском внезапной смерти не были выявлены. Более того, 10% пациентов, умерших внезапно, ранее не имели указаний на эпизоды синкопе [43].

Причиной смерти при АДПЖ в подавляющем числе случаев является желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков. Брадиаритмии и развитие электромеханической диссоциации могут быть причиной смерти у больных с терминальными формами АДПЖ и бивентрикулярной недостаточностью.

Характер желудочковой аритмии не является строгим предиктором риска внезапной смерти у больных с АДПЖ. Однако регистрация устойчивой желудочковой тахикардии отражает распространенность патологического процесса в миокарде, и эти пациенты имеют более неблагоприятный прогноз в отсутствие лечения. Прогностическое значение эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии до настоящего времени остается неясным.

На увеличение прогностической значимости выявленных желудочковых нарушений ритма

сердца направлено применение методики программируемой электростимуляции желудочков. Можно с уверенностью сказать, что эта методика позволяет выявить условия для возникновения ре-ентри и, в меньшей степени, триггерных желудочковых тахикардий. Воспроизведение устойчивой желудочковой тахикардии при программируемой стимуляции желудочков составляет от 50 до 94% в группе больных с клиническими эпизодами желудочковых аритмий. Напротив, индуцировать тахикардию у больных, перенесших фибрилляцию желудочков, удалось лишь в 18% случаев, что отражает различие в механизмах их возникновения [55].

На оценку электрической гетерогенности миокарда и возможного механизма аритмий при АДПЖ направлено использование сигнал-усредненной электрокардиографии и исследование variability интервала QT, а также проведение суточного мониторирования ЭКГ и нагрузочных проб. Использование холтеровского мониторирования и проб с нагрузкой оказалось полезным при верификации диагноза и оценки эффективности антиаритмической терапии [72]. Однако их значение в прогнозировании жизнеугрожающих аритмий у больных с аритмогенной дисплазией невелико. Регистрация поздних желудочковых потенциалов при сигнал-усредненной электрокардиографии свидетельствует о распространенности патологического процесса и является предиктором развития устойчивой желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков. Данные о значении дисперсии интервала QT в стратификации риска внезапной смерти у больных с АДПЖ противоречивы. По мнению P. Turrini и соавт., дисперсия QRS (≥ 40 мс) является достоверным предиктором риска у больных с аритмогенной дисплазией [68]. В то же время M. Venn и соавторы не нашли взаимосвязи между изменениями дисперсии QT и возникновением желудочковых нарушений ритма сердца [4].

Поражение левого желудочка при аритмогенной дисплазии является достоверным критерием риска внезапной смерти и характеризуется чувствительностью 56% и специфичностью 86% [54].

Сочетание различных критериев позволяет увеличить вероятность прогноза. S. Peters с соавторами выявили высокую степень корреляции между дилатацией правого желудочка, аномалиями деполяризации и реполяризации, вовлечением в процесс левого желудочка и риском возникновения жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма.

Несмотря на рецидивы желудочковой тахикардии, большинство больных с аритмогенной диспла-

зией имеют благоприятный прогноз. Однако следует помнить, что данные об эффективности различных препаратов для предупреждения желудочковых тахикардий или внезапной смерти основаны на результатах ретроспективных и проспективных нерандомизированных исследований.

Критерии стратификации риска и профилактики внезапной сердечной смерти согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов представлены в табл. 22.3 [60].

Следует отметить, что данные рекомендации по стратификации риска, равно как и предлагаемые методы профилактики, также основаны на результатах нерандомизированных исследований или на мнении экспертов. При этом следует отметить, что проведение инвазивного электрофизиологического исследования оправдано только у больных с выраженной дисфункцией правого желудочка. Применение методики оценки дисперсии интервала QT или регистрация желудочковой экстрасистолии у больных аритмогенной дисплазией правого желудочка согласно настоящим рекомендациям не имеют прогностического значения.

Более того, по мнению экспертов Европейского общества кардиологов, до настоящего времени не созданы группы препаратов или методы лечения, которые можно было считать безусловным способом первичного предупреждения внезапной сердечной смерти у больных с аритмогенной дисплазией правого желудочка (табл. 22.4) [60].

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора, по мнению экспертов, может быть способом первичной профилактики внезапной смерти у больных группы риска, однако данных, подтверждающих

Таблица 22.3

**Критерии стратификации риска
внезапной смерти при АДПЖ**

Критерий	Класс рекомендаций
Диффузная дилатация правого желудочка	IIa
Вовлечение левого желудочка	IIa
Дисфункция/дилатация ПЖ + индукция устойчивой ЖТ	IIa
Остановка сердца или фибрилляция желудочков	IIa
Семейный анамнез АДПЖ и внезапной смерти	IIb
Синкопе	IIb
Поздние желудочковые потенциалы + дисфункция ПЖ	IIb
Желудочковая тахикардия	IIb
Программируемая стимуляция желудочков	IIb
Дисперсия интервала QT	III
Желудочковая экстрасистолия	III

Таблица 22.4

**Рекомендации по предупреждению риска
внезапной смерти при АДПЖ**

Метод лечения	Класс рекомендаций
<i>Первичная профилактика:</i>	
– имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы	IIa
– антиаритмические препараты	IIb
– РЧА	III
<i>Для асимптомных пациентов группы высокого риска:</i>	
– антиаритмические препараты	III
– имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы	III
<i>Вторичная профилактика:</i>	
– имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы	I
– антиаритмические препараты	III
– РЧА	III

ющих это и основанных на результатах рандомизированных исследований, в настоящее время нет.

Применение антиаритмической терапии как способа предупреждения фатальных аритмий также основано на опыте работы отдельных центров с различными популяциями больных и различными методиками оценки эффективности терапии. Можно сказать, что использование соталола при электрофизиологическом тестировании может быть предпочтительным в выборе медикаментозной профилактики риска внезапной смерти у больных с АДПЖ [72].

Операции радиочастотной катетерной деструкции позволяют устранить критическую зону тахикардии и модифицировать субстрат, но эффективность этой методики для предупреждения внезапной смерти при аритмогенной дисплазии остается неясной.

Нет единого мнения и о необходимости и способах профилактики у асимптомных пациентов входящих в группу риска. Эти больные подлежат обследованию, включающему проведение нагрузочных проб. Мерами профилактики для них можно считать ограничение занятий спортом и динамическое наблюдение в специализированном центре.

Что касается вторичной профилактики внезапной аритмической смерти у больных с АДПЖ, то методом выбора бесспорно является имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов всем больным, перенесшим эпизоды остановки сердца, а также пациентам с пароксизмами устойчивой желудочковой тахикардии, резистентными к антиаритмическим препаратам. Однако нет доказательств, основанных на проведении рандомизированных исследований, что имплантация кардиовертера-дефибрилля-

тора с высокой вероятностью снижает смертность в этой группе больных.

ПРИНЦИПЫ СКРИНИНГА СРЕДИ РОДСТВЕННИКОВ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ АДПЖ

Следует обратить внимание на необходимость обследования родственников больных, особенно в случаях злокачественного течения заболевания. Стандартное скрининговое обследование должно включать регистрацию 12 отведений поверхностной ЭКГ в покое, сигнал-усредненную электрокардиографию, трансторакальную эхокардиографию. Родственникам первой линии при желании заниматься спортом целесообразно выполнять нагрузочные пробы. При подозрении на аритмогенную дисплазию, по данным скринингового обследования, пациентам для верификации диагноза необходимо выполнить магнитно-резонансную томографию сердца или ангиокардиографию и рентгеноконтрастную вентрикулографию правого желудочка.

В перспективе развитие молекулярной генетики позволит проводить раннее генетическое типирование у асимптомных пациентов и начинать их мониторинг и лечение до клинической манифестации заболевания [67].

ВЕДЕНИЕ АСИМПТОМНЫХ ПАЦИЕНТОВ

В настоящее время нет единого подхода в тактике ведения пациентов – носителей генов АДПЖ или имеющих признаки дисплазии по данным ЭКГ или эхокардиографии, но без зарегистрированных нарушений ритма сердца или явлений дисфункции миокарда. Эти больные требуют длительного наблюдения с целью раннего выявления малосимптомных желудочковых аритмий и профилактики возможных осложнений. Как и другим пациентам с дисплазией, им следует избегать занятий спортом и выраженных психоэмоциональных нагрузок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аритмогенная дисплазия правого желудочка, характеризующаяся замещением миокарда фиброзно-жировой тканью, является одной из распространенных причин некоронарогенных желудочковых нарушений ритма сердца.

Распространенность этого заболевания остается неясной по причине отсутствия единого патогенетического механизма развития заболевания и наличия скрытых форм. Манифестирующие проявления патологии являются одной из ведущих причин внезапной сердечной смерти у молодых людей.

Диагностика АДПЖ основывается на совокупности *больших* и *малых* признаков, выявленных

по данным клинических и инструментальных исследований. Пациенты с пограничными формами патологии требуют динамического наблюдения для своевременного изменения лечебной тактики. К группе риска внезапной смерти относятся пациенты с отягощенным семейным анамнезом, устойчивой желудочковой тахикардией на фоне выраженной дисфункции миокарда и перенесшие эпизоды остановки сердца. Этим больным показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

Антиаритмическая терапия может быть эффективным способом лечения и вторичной профилактики внезапной смерти у больных с симптомными устойчивыми желудочковыми аритмиями без значимого нарушения функции миокарда правого желудочка.

Высокочастотная катетерная деструкция, направленная на устранение критической зоны аритмии и модификацию патологического субстрата, является дополнением антиаритмической терапии.

Учитывая неизлечимость болезни и возможный наследственный характер заболевания, необходимо проведение социально-психологической реабилитации больных после установления диагноза “аритмогенная дисплазия”.

Для дальнейшего изучения частоты распространения, факторов риска, эффективности методов лечения необходимо создание национального регистра больных АДПЖ, основанного на единых критериях диагностики и стандартизации методов обследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aoute P, Fontaliran F, Fontaine G. Holter et mort subite interet dans un cas de dysplasie ventriculaire droite arythmogene. Arch Mal Coeur Vaiss 1993; 86:363–367.
2. Basso C, Thiene G, Corrado D, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? Circulation 1996;94:983–991.
3. Basso C. Right ventricular thrombosis and arrhythmogenic cardiomyopathy. Ital Heart J 2000;7:955–956.
4. Benn M, Hansen PS, Pedersen AK. QT dispersion in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Eur Heart J 1999;20:764–770.
5. Blake LM, Scheinman MM, Higgins CB. MR features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Am J Radiol 1994;162:809–812.
6. Boulos M, Lashevsky I, Reisner S, et al. Electroanatomic mapping of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. JACC 2001;7:2020–2027.
7. Bowles NE, Ni J, Marcus F, et al. The detection of cardiotoxic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. JACC 2002;39:892–895.
8. Buja GF, Miorelli M, Turrini P. Clinical presentation and arrhythmias. In: Nava A, Rossi L, Thiene G. (eds) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Amsterdam: Elsevier 1997;24–35.
9. Burke AP, Farb A, Tashko G, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and fatty replacement of the right ventricular myocardium: Are they different diseases? Circulation 1998;97:1571–1580.
10. Chimenty C, Pieroni M, Maseri A, et al. Histologic findings in patients with clinical and instrumental diagnosis

- of sporadic arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *JACC* 2004;12:2305–2313.
11. Colston JT, Chandrekan B, Freeman GL. Expression of apoptosis – related proteins in experimental myocarditis. *Cardiovasc Res* 1998;38:158–168.
 12. Corrado D, Thiene G, Nava A, et al. Exercise-related sudden death in the young. *Eur Heart J* 1993;14:368A.
 13. Corrado D, Basso C, Thiene G, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *JACC* 1997;30:1512–1520.
 14. Corrado D, Basso C, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart* 2000;83:588–595.
 15. Corrado D, Fontaine G, Marcus FI, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:827–832.
 16. Corrado D, Basso C, Buja C, et al. Right bundle branch block, right precordial ST segment elevation and sudden death in young people. *Circulation* 2001;103:710.
 17. Dalla Volta S, Battaglia G, Zerbini E. Auricularization of right ventricular pressure curve. *Am Heart J* 1961;61:25–33.
 18. D’Amani G, Fiore F, Giordano C, et al. Pathologic evidence of arrhythmogenic cardiomyopathy and myocarditis in two siblings. *Cardiovasc Pathol* 1998;7:39–46.
 19. Daubert JC, Descaves C, Foulgoc JL, et al. Critical analysis of cineangiographic criteria for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am Heart J* 1988;115:448–459.
 20. De Pasquale CG, Heddle WF. Left sided arrhythmogenic ventricular dysplasia in siblings. *Heart* 2001;2:128–130.
 21. Elisson KE, Friedman PL, Ganz LI, et al. Entrainment mapping and radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in right ventricular dysplasia. *JACC* 1998;32:724–728.
 22. Fontaine G, Guiraudon G., Frank R, et al. Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: study of mechanisms and selection for surgery. In: Kulbertus HE. (ed) *Reentrant arrhythmias*. Lancaster: MTP Press, 1977;334–350.
 23. Fontaine G, Tsezana R, Lazarus A, et al. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 1993;88:643.
 24. Fontaine G, Frank R, Tsezana R, et al. Electrophysiologic characteristics in arrhythmogenic right ventricular dysplasia and dilated cardiomyopathies. In: Aubert AE, Ector H, Sroobandt R. (eds) *Cardiac pacing and electrophysiology*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994:124–146.
 25. Fontaine G, Fontaliran F, Iwa T, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Definition and mechanism of sudden death. In: Akhtar M, Myerburg RJ, Ruskin JN. (eds) *Sudden Cardiac death. Prevalence, Mechanisms and Approaches to Diagnosis and Management*. Malvern: Williams and Wilkins, 1994:226–237.
 26. Fontaine G, Fontaliran F, Zenati O, et al. Fat in the heart. A feature unique to the human species? Observational reflections on an unsolved problem. *Acta Cardiol* 1999;54:189–94.
 27. 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;2:498–506.
 28. Fontaine G, Chachques JC, Argyriadis P, et al. Right ventricular cardiomyoplasty for the treatment of severe right ventricular dysfunction: long-term follow-up. *JACC* 2001;2(suppl A):477A.
 29. Gatzoulis K, Protonotarios N, Anastasakis A, et al. Implantable defibrillator therapy in Naxos disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;7:1176–1178.
 30. Guiraudon G, Klein GJ, Gulamhusein SS. Total disconnection of the right ventricular free wall: Surgical treatment of right ventricular tachycardia associated with right ventricular dysplasia. *Circulation* 1983;67:463–470.
 31. Haissaguerre M, Le Metayer P, D’Ivernois C, et al.: Distinctive response of arrhythmogenic right ventricular disease to high dose isoproterenol. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990;13:2119–2125.
 32. Horimoto M, Akino M, Takenaka T, et al. Evolution of left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiology* 2000;3:197–200.
 33. James TN. Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart. From postnatal morphogenesis to paroxysmal arrhythmias. *Circulation* 1994;90:556–573.
 34. James TN. Apoptosis and the heart. In: Nava A, Rossi L, Thiene G. (eds) *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia*. Amsterdam: Elsevier, 1997;113–138.
 35. Jaoude SA, Leclercq JF, Coumel P. Progressive ECG changes in arrhythmogenic right ventricular disease. *Eur Heart J* 1996;17:1717–1722.
 36. Kusano KF, Emori T, Morita H, et al. Ablation of ventricular tachycardia by isolating the critical site in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;1:102–105.
 37. 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;3:325–336.
 38. Leclercq JF, Chouty F, Cauchemez B, et al. Results of electrical fulguration in arrhythmogenic right ventricular disease. *Am J Cardiol* 1988;62:220–224.
 39. Link MS, Wang PJ, Haugh CJ, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: clinical results with implantable cardioverter defibrillators. *J Intervent Cardiovasc Electrophysiol* 1997;1:41–48.
 40. Mallat Z, Tedgui A, Fontaliran F, et al. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *N Engl J Med* 1996;335:1190–1196.
 41. Manyari DE, Duff HJ, Kostuk WJ, et al. Usefulness of noninvasive studies for diagnosis of right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol* 1986;57:1147–1153.
 42. Marcus FI, Fontaine G., Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia. A report of 24 adult cases. *Circulation* 1982;65:384–398.
 43. Marcus FI, Fontaine G, Frank R, et al. Long-term follow-up in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. *Eur Heart J* 1989;10(suppl D):68–73.
 44. Marcus FJ, Fontaine G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review. *PACE* 1995;18:1298–1314.
 45. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, et al. Sudden death in young competitive athletes: clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA* 1996;276:199–204.
 46. Matsumori A, Kawai C. Coxsackievirus B3 perimyocarditis in the right ventricle. *J Pathology* 1980;131:97–106.
 47. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000;17:2119–2124.
 48. Mehta D, Davies MJ, Ward DE, et al. Ventricular tachycardias of right ventricular origin: markers of subclinical right ventricular disease. *Am Heart J* 1994;127:360–366.
 49. Nava A, Canciani B, Buja C, et al. Electrocardiographic study of negative T waves on precordial leads in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: relationship with right ventricular volumes. *J Electrocardiol* 1988;21:239–245.
 50. Nava A, Thiene G, Canciani B, et al. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families. *JACC* 1988;12:1222–1228.
 51. Nava A, Bauce B, Daliento L. Incidence and natural history. In: Nava A, Rossi L, Thiene G. (eds) *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia*. Amsterdam: Elsevier, 1997;17–24.
 52. Nava A, Buja C, Corrado D. Electrocardiographic features. In: Nava A, Rossi L, Thiene G. (eds) *Arrhythmogenic right*

- ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Amsterdam: Elsevier, 1997;186–196.
53. Nimkhedkar K, Hilton CJ, Furniss SS, et al. Surgery for ventricular tachycardia associated with right ventricular dysplasia. Disarticulation of right ventricle in 9 of 10 cases. *JACC* 1992;19:1079–1084.
 54. Peters S, Reil GH. Right and left precordial QRS duration in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *JACC* 1995;25:111A.
 55. Peters S. Right ventricular cardiomyopathy: diffuse dilatation, focal dysplasia or biventricular disease. *Int J Cardiol* 1997;62:63–67.
 56. Peters S, Peters H, Thierfelder L. Risk stratification of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias in right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1999;71:243–250.
 57. Peters S, Brattstrom A, Gotting B, et al. Value of intracardiac ultrasound in the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2002;83:111–117.
 58. Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, et al. Long-term evolution of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995;129:412–415.
 59. Pinamonti B, Miani D, Sinagra G, et al. Familial right ventricular dysplasia with biventricular involvement and inflammatory infiltration. *Heart* 1996;76:66–69.
 60. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force Report Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374–1450.
 61. Protonatorios NI, Tsatsopoulou AA. The Naxos disease. In: Nava A, Rossi L, Thiene G. (eds) *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia*. Amsterdam: Elsevier, 1997;454–462.
 62. Puech P, Gallay P, Grolleau R, et al. Traitement par electrofulguration endocavitare d'une tachycardia ventriculaire recidivante par dysplasie ventriculaire droite. *Arch Mal Coeur* 1984;77:826–834.
 63. Richardson P, McKenna WJ, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841–842.
 64. Schafers MA, Wichter T, Schafers KP, et al. Pulmonary beta adrenoceptor density in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and idiopathic tachycardia. *Basic Res Cardiol* 2001;1:91–97.
 65. Tang C, Klein GJ, Guiraudon GM, et al. Pacing in right ventricular dysplasia after disconnection surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;2:199–202.
 66. 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.
 67. Tiso N, Stephan DA, Nava A, et al. A identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet* 2001;3:189–194.
 68. Turrini P, Corrado D, Basso C, et al. Dispersion of ventricular depolarization – repolarization: a noninvasive marker for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2001;103:3075–3080.
 69. Ubago JL, Figueora A, Colman T, et al. Right ventriculography as a valid method for the diagnosis of tricuspid insufficiency. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1981;7:433–441.
 70. Valente M, Calabrese F, Angelini A, et al. Pathobiology. In: Nava A, Rossi L, Thiene G. (eds) *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia*. Amsterdam: Elsevier, 1997;147–158.
 71. Virmani R, Burke AP, Farb A. Pathologic experience in USA. In: Nava A, Rossi L, Thiene G. (eds) *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia*. Amsterdam: Elsevier, 1997;87–93.
 72. 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 non inducible ventricular tachycardia. *Circulation* 1992;86:29–37.
 73. Wichter T, Hindricks G, Lerch H, et al. Regional myocardial sympathetic dysinnervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an analysis using 123 Iodemetiodobenzylguanidine scintigraphy. *Circulation* 1994;89:667–683.
 74. Wichter T, Schafers M, Rhodes CG, et al. Abnormalities of cardiac sympathetic innervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: quantitative assessment of presynaptic norepinephrine reuptake and postsynaptic beta-adrenergic receptor density with positron emission tomography. *Circulation* 2000;4:1552–1558.
 75. Wozniewicz B, Czarnowska E, Kubicka K, et al. Coexistence of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and chronic myocarditis in children. *Ann Diagn Paediatr* 1998;2:13–17.
 76. Ylug IG, See SG, Fisher EMC. The DAD1 protein, whose defect causes apoptotic cells death, maps to human chromosome 14. *Genomics* 1995;26:433–435.