



ГБОУ ВПО МГМСУ ИМ А.И. ЕВДОКИМОВА
КАФЕДРА ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФБОЛЕЗНЕЙ

АРИТМОГЕННАЯ ПРАВОЖЕЛУДОЧКОВАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

ДОЦ. В.В. ВИКЕНТЬЕВ

МОСКВА 2017 ГОД

Введение

Кардиомиопатии (КМП) – группа различных по этиологии и патогенезу заболеваний сердца, приводящих к необратимым нарушениям структуры и функции миокарда. Патологические изменения миокарда приводят к прогрессирующему ухудшению насосной функции сердца, развитию сердечной недостаточности (СН) и аритмических нарушений, увеличивая риск смерти пациента

История

- Термин «аритмогенная дисплазия правого желудочка» предложен G. Fontaine в 1977 г.
- В 1982 г. Marcus - «аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, или аритмогенная болезнь ПЖ».

Введение

ВОЗ 1995 г: В зависимости от патологоанатомических и патофизиологических особенностей развития КМП были определены четыре основные формы КМП: дилатационная, рестриктивная, гипертрофическая и аритмогенная правожелудочковая. Если КМП невозможно было отнести ни к одной из них, их относили к немногочисленной подгруппе

Введение

В 2006 г. Американская ассоциация сердца (American Heart Association, АНА) опубликовала научное соглашение с новой версией классификации КМП. Вкратце -эксперты АНА выделили две большие группы КМП – первичные (наследственные, приобретенные и смешанного происхождения) и вторичные.

Введение

В этих двух классификациях особое внимание обращает на себя аритмогенная правожелудочковая КМП (АП-КМП). Она является одной из четырех основных форм КМП (по классификации ВОЗ/ISFC, 1995), но, хотя дилатационная, рестриктивная и гипертрофическая КМП достаточно хорошо известны практическим врачам, об АП-КМП вспоминают редко, а имеющиеся о ней знания, как

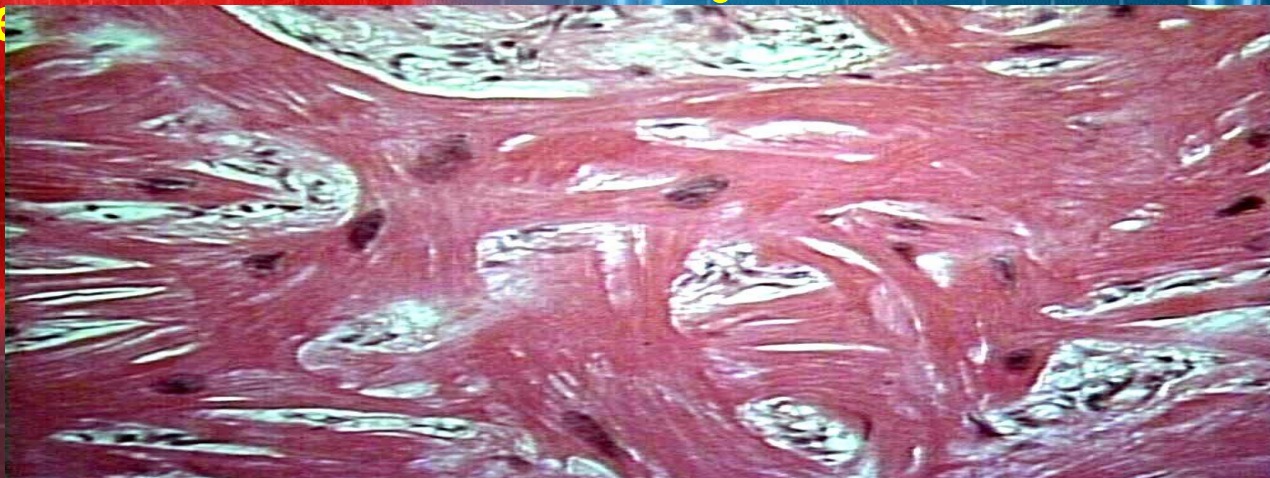
Определение

АП-КМП характеризуется прогрессирующим замещением миокарда правого желудочка (ПЖ) жировой и фиброзной тканью, с частичным вовлечением левого желудочка (ЛЖ) и межжелудочковой перегородки. Это заболевание, скорее всего, имеет генетическую природу. АП-КМП выделили как самостоятельную болезнь совсем недавно, около 20 лет назад.

В классификации АНА (2006) АП-КМП относится к первичным КМП, имеющим наследственное происхождение.

Причины

- Заболевание часто носит наследственный характер
- идентифицировано 6 генов и 9 независимых локусов, ответственных за развитие правожелудочковой КМП
- Макропрепарат - правый желудочек дилатирован, истончен и покрыт жировой тканью
- Гистологически - замещение миокарда жиром с развитием интерстициального фиброза. При этом видны отдельные островки мышечных волокон, окруженные



Эпидемиология

АП-КМП считается редким заболеванием, тем не менее эта патология заслуживает особого внимания, поскольку она является одной из ведущих причин развития внезапной сердечной смерти среди молодых людей (особенно среди спортсменов).

Эпидемиология

Распространенность АП-КМП в общей популяции оценивается по разным данным от 1:3000 до 1:10 000 (в среднем приблизительно 1:5000, согласно научному соглашению АНА, 2006). Некоторые авторы докладывают о более высокой встречаемости АП-КМП в отдельных регионах (1:2000-1:2500) – например, в Италии («венецианская кардиомиопатия»), Греции («болезнь Наксоса»). Большинство больных – мужского пола (1:3-1:4).

Эпидемиология

Актуальность АП-КМП достаточно высока, учитывая то, что она в настоящее время признана одной из известных причин внезапной сердечной смерти у молодых людей. Летальность при этой патологии составляет 2-4% в год. Существуют основания полагать, что, по крайней мере, в Италии АП-КМП является одной из основных причин внезапной сердечной смерти у спортсменов (G. Tili et al. 1999, B. J. M. 1999).

Эпидемиология



Основные причины ВС молодых людей в северной Италии. (по данным G. Thiene et al., 1988)

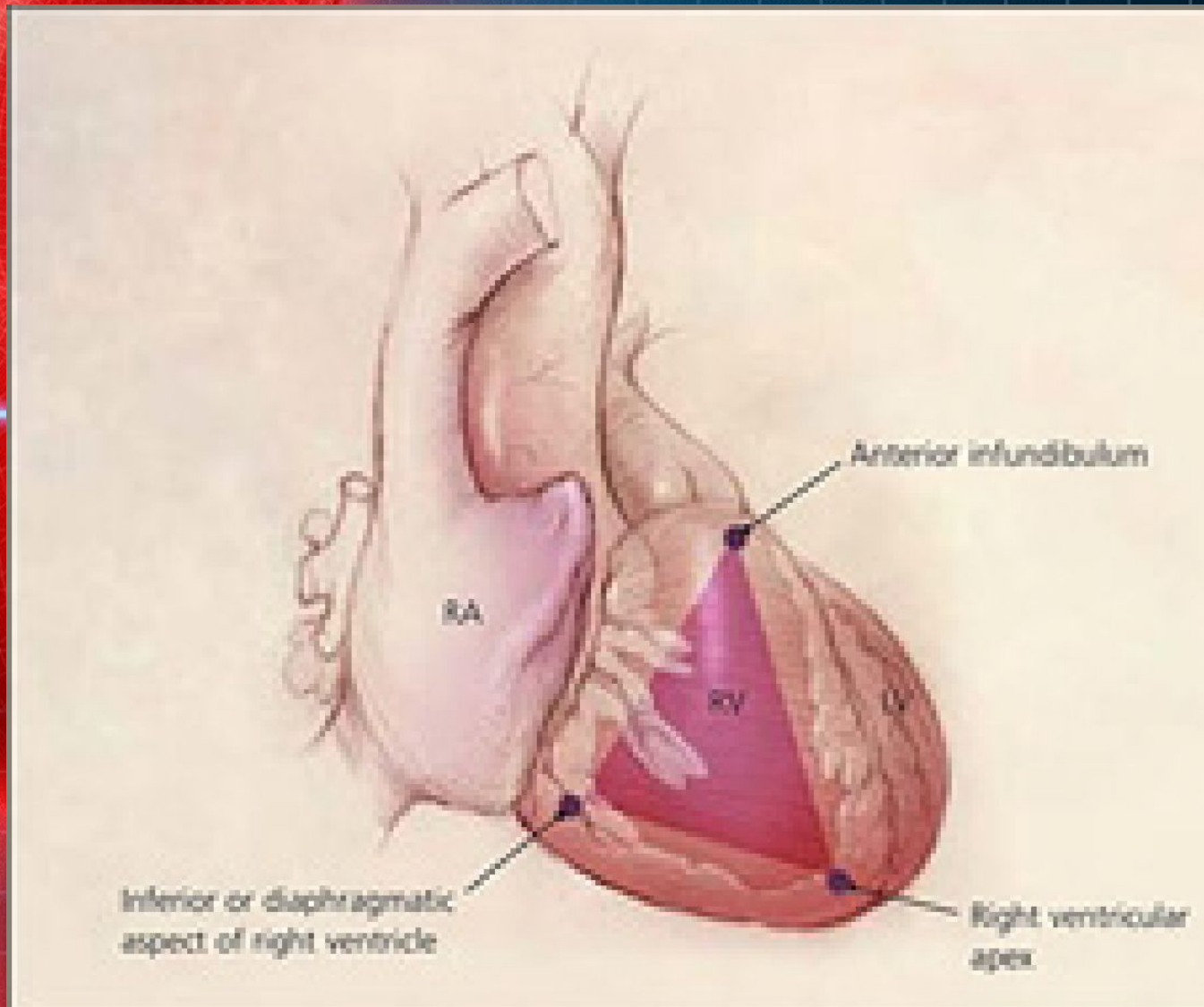
ЭТИОЛОГИЯ

В настоящее время принято считать, что для АП-КМП характерен аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью гена. Это обозначает, что заболевание развивается только у части лиц, в генотипе которых присутствует аномальный ген; у остальных носителей доминантного гена наследственное предрасположение к болезни остается нереализованным. Однако описан также, по крайней мере, один вариант АП-КМП, который наследуется по аутосомно-рецессивному типу («болезнь Наксоса»). Изучение генетической природы АП-КМП остается одним из наиболее активных направлений в молекулярно-генетической кардиологии.

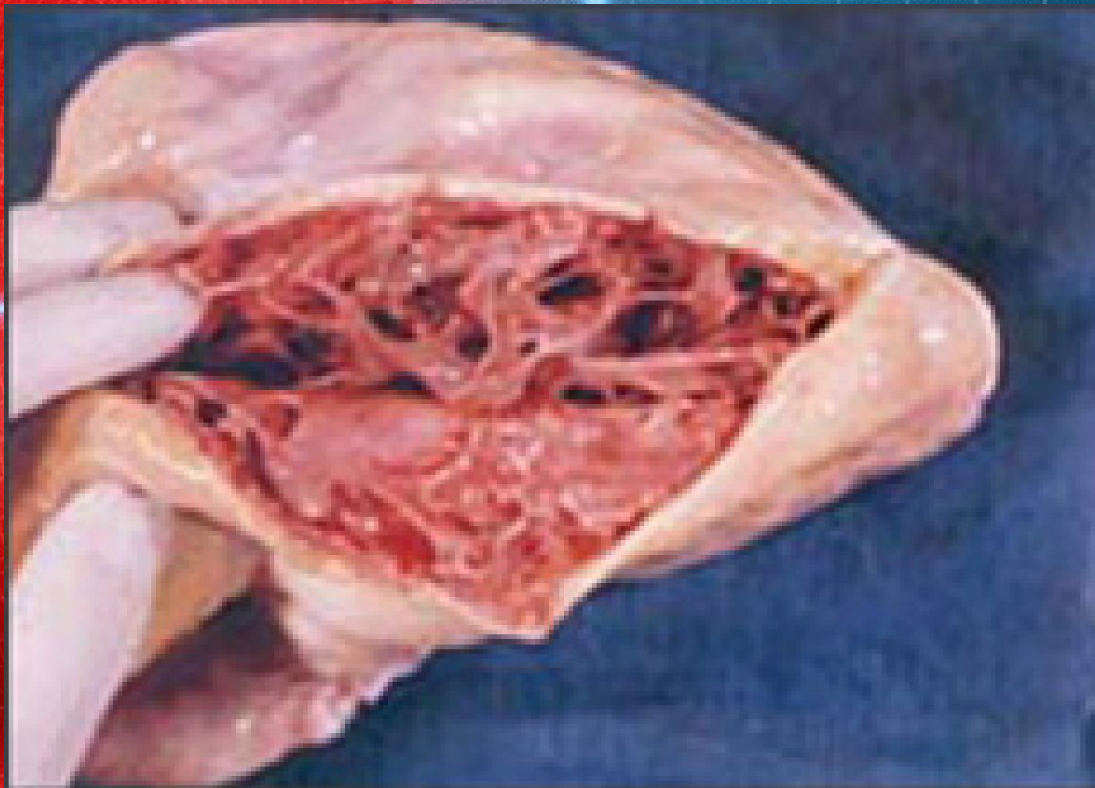
Патогенез

При АП-КМП миокард ЛЖ начинает прогрессивно терять миоциты, которые замещаются жировой или фиброзно-жировой тканью. На ранних стадиях такого перерождения миокарда стенки ЛЖ утолщаются, но в дальнейшем напротив – истончаются, в них появляются небольшие аневризмы.

Треугольник дисплазии



Патоморфология



Патогенез

Некоторое время заболевание протекает бессимптомно. Но поскольку очаги фиброзно-жирового перерождения не проводят электрические импульсы, по мере прогрессирования этого перерождения и увеличения таких очагов электрическая активность сердца становится все более беспорядочной, в связи с чем развиваются нарушения ритма сердца и его сократимости. Ухудшение насосной функции ПЖ ведет к расширению камер правого сердца, систолической дисфункции, СН.

Клиника

Первые клинические проявления обычно возникают у молодых людей (до 40 лет). Как правило, в клинике АП-КМП проявляется в первую очередь желудочковыми аритмиями (часто мономорфной желудочковой тахикардией, у многих больных также встречаются желудочковая экстрасистолия, эпизоды фибрилляции желудочков, реже мерцание или трепетание предсердий), в связи с чем патология и получила такое название.

Клиника

В типичных случаях пациент жалуется на приступы сердцебиения, тахикардии, частые головокружения и обмороки. Однако аритмические нарушения не являются единственным или специфическим симптомокомплексом при АП-КМП. Как и при любой другой КМП, у этих пациентов имеются и многие другие проблемы, прежде всего те, которые связаны с СН (изолированной правожелудочковой или бивентрикулярной).

Клиника

В результате клиническая картина при АП-КМП может быть достаточно разнообразной. В ряде случаев первым клинически значимым проявлением АП-КМП выступает внезапная сердечная смерть (вследствие фибрилляции желудочков) – как правило, во время физических нагрузок, при занятиях спортом.

Клиника - заключение

- Сначала бессимптомно
- Первые симптомы проявляются у молодых людей в виде желудочковых аритмий (желуд.тахикардии, экстрасистолии, эпизоды фибрилляции).
- Жалобы на приступы сердцебиения, тахикардии, головокружение и обмороки.
- Симптомы, ассоциированные с развившейся СН.
- В ряде случаев первым клинически значимым проявлением АП-КМП выступает внезапная сердечная смерть (вследствие фибрилляции желудочков) – как правило, во время физических нагрузок, при занятиях спортом.

Диагностика

Очень характерными для АП-КМП являются аритмии, синкопе, эпизоды внезапной остановки сердца в анамнезе. При неинвазивных визуализирующих методах обследования на вероятность наличия у пациента АП-КМП может указывать расширение камер правого сердца и/или аномальные движения стенки ПЖ, нарушение сократимости правого желудочка (асинергия, гипокинезия), аневризмы ПЖ.

Диагностика

ЭКГ

- отрицательные зубцы Т в отведениях V1-2, а при вовлечении левого желудочка - также в V4,
- продолжительность комплекса QRS в правых грудных отведениях $\uparrow$ 110 мс при его неизменной ширине в отведении V6
- Эпислон - волна в правых грудных отведениях
- желудочковые аритмии

ЭКГ пациента АП КМП 13 лет



Рисунок 1. Фрагмент холтеровского мониторингирования мальчика А., 13 лет, с частой правожелудочковой экстрасистолией. Стрелками указана эpsilon-волна

Диагностика

ЭХО-КГ

- Дилатация ПЖ и асинергичные сокращения его стенок

Сцинтиграфия

- Сегментарность поражения ПЖ

Рентгеноконтрастная вентрикулография

- дилатация правого желудочка в сочетании с сегментарными нарушениями его сокращения, выпячиваниями контура в областях дисплазии и увеличением трабекулярности.

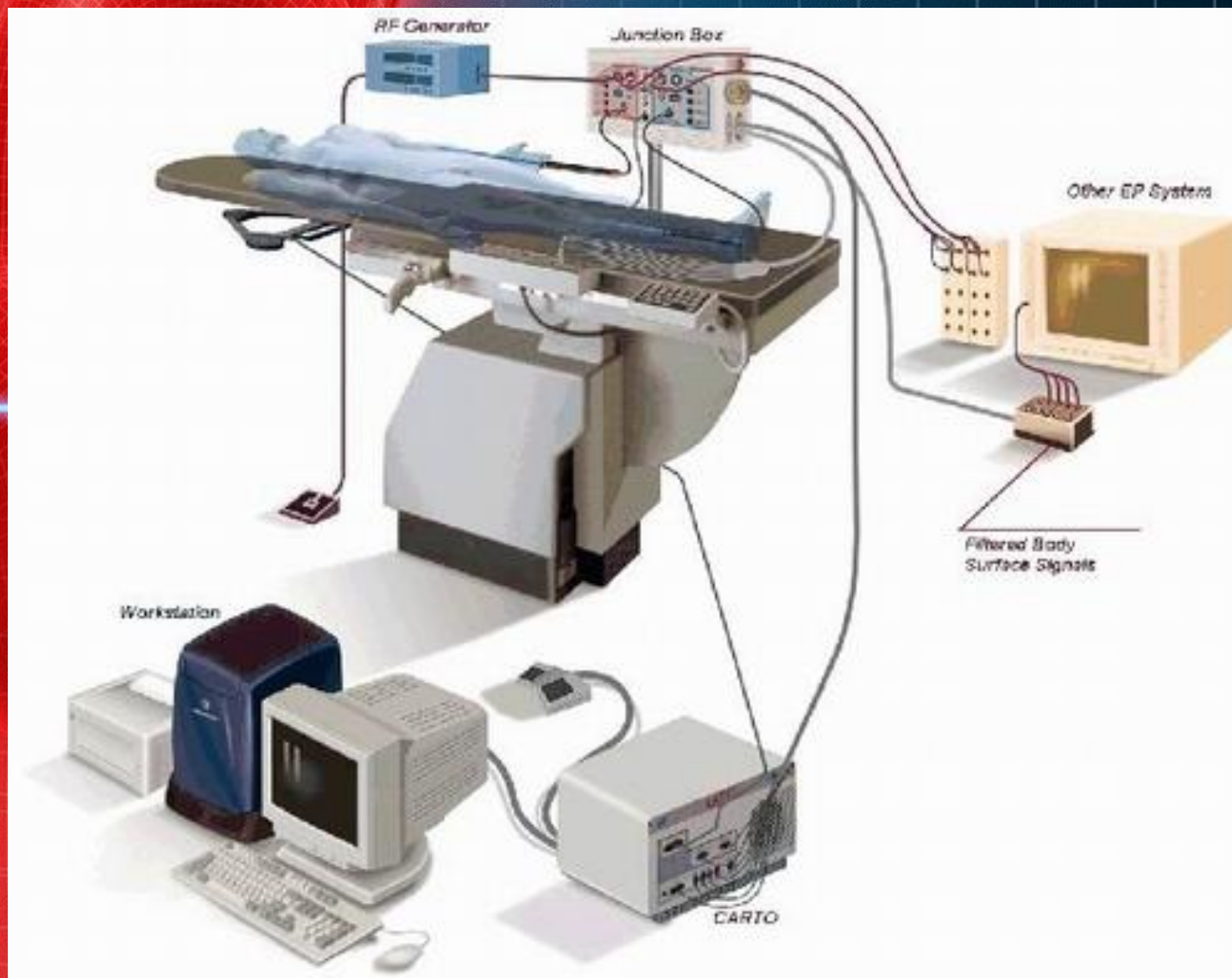
Диагностика

По данным магнитно-резонансной томографии можно обнаружить участки замещения миокарда жировой тканью, истончение стенок ПЖ, аневризмы; последние научные данные свидетельствуют также о перспективности усиления магнитно-резонансного сигнала с помощью контрастирования гадолинием.

Диагностика

Нарушения сократимости ПЖ, его дилатация и аневризмы визуализируются также с помощью рентгенконтрастной вентрикулографии. В последние годы изучаются возможности нового инвазивного метода диагностики – трехмерного электроанатомического картирования, который позволяет отличить фиброзно-жировое перерождение от воспалительных изменений, что очень важно, так как АП-КМП часто сложно дифференцировать от воспалительной КМП.

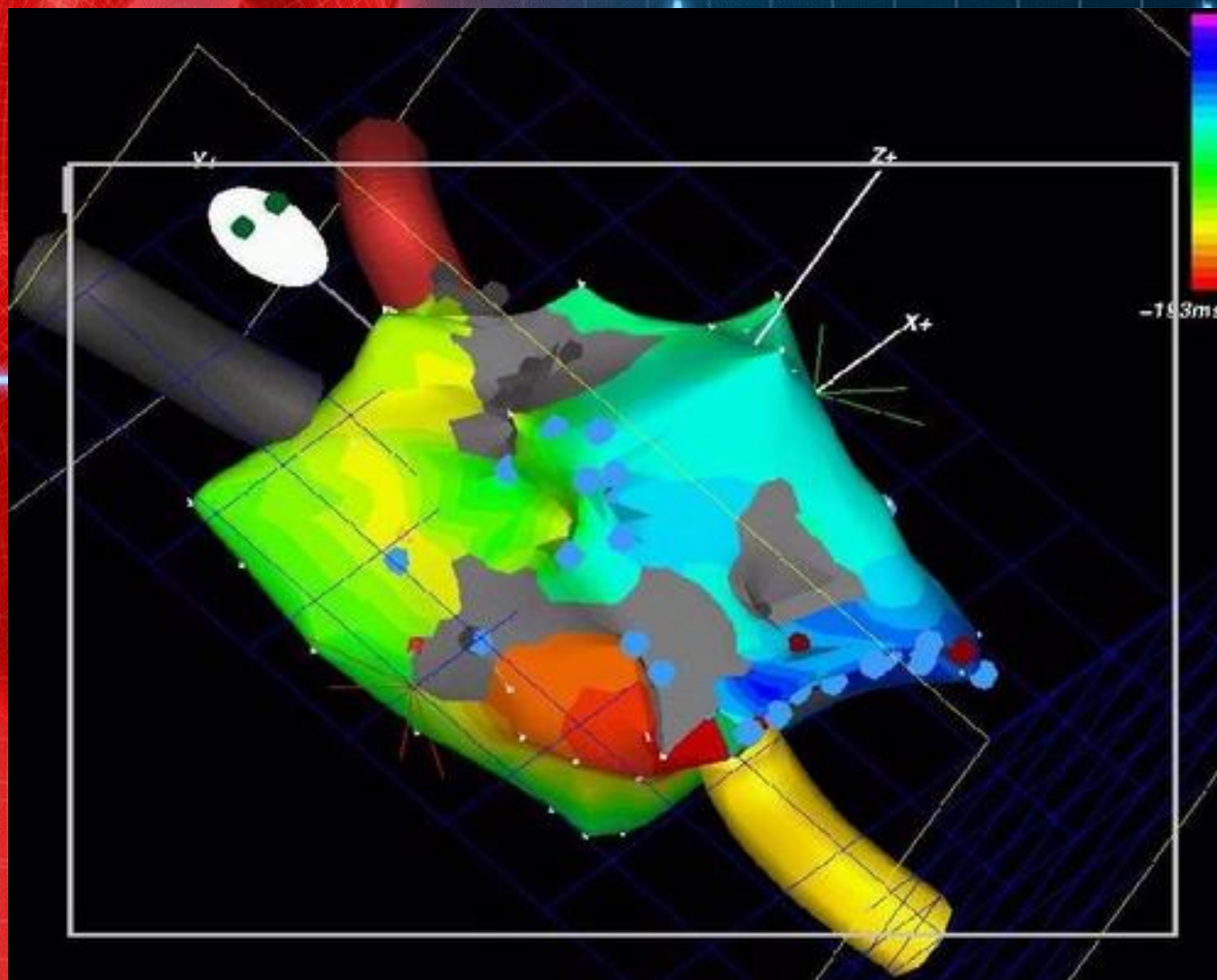
Трехмерное электроанатомическое картирование



Трехмерное электроанатомическое картирование

С помощью магнитных технологий система может точно определить и локализовать положение кончика катетера в пространстве, с одновременной регистрацией локальных интракардиальных электрограмм. Трехмерное изображение камер сердца представляется в режиме реального времени вместе с цветным изображением электрофизиологической информации, которое накладывается на электроанатомическую карту. Для создания карты активации точкам присваиваются определенные цвета: красный - участок наиболее ранней активации, оранжевый, желтый, зеленый, синий и фиолетовый - прогрессивно удлиняющееся время активации

Изопотенциальная карта ПП



Диагностика

В свете дифференциальной диагностики АП-КМП следует подчеркнуть, что для этой патологии весьма характерна очаговость поражения стенки ПЖ.

Обычно только на поздних стадиях очаги сливаются настолько, что поражение ПЖ приобретает характер диффузного. Это в наибольшей степени отличает АП-КМП от правожелудочковой дилатационной КМП и миокардита, при которых снижение сократимости стенки ПЖ тотальное.

Диагностика

Обнаружение отдельных участков гипокинезии, утончения стенки ПЖ и особенно – аневризм ПЖ (прежде всего у молодого пациента, особенно если у него есть обмороки, приступы сердцебиения, аритмические нарушения в анамнезе) должно насторожить врача в отношении возможной АП-КМП.

Диагностика

Точный диагноз подтверждается с помощью эндомиокардиальной биопсии свободной стенки ПЖ. Гистологическое исследование выявляет фиброзно-жировую инфильтрацию миокарда ПЖ, атрофию мышечной ткани, иногда видны разрушающиеся кардиомиоциты в окружении воспалительных инфильтратов.

Диагностика

Однако главная проблема при этом состоит в том, что поражение миокарда при АП-КМП очаговое, и забор материала может быть произведен из интактных участков. Кроме того, поскольку фиброзно-жировое перерождение при АП-КМП распространяется по направлению от эпикарда к эндокарду, эндомиокардиальная биопсия может не захватить гистологически измененную ткань даже в области очага перерождения (если оно еще не достигло эндокарда).

Классификация

Группа ученых во главе с G. Fontaine на протяжении 23 лет исследовала более 250 пациентов:

1. Изолированная дисплазия ПЖ

1. Чистая форма ПКМП.
2. Болезнь Наксоса (сходный синдром Карваял)
3. Болезнь Покурри
4. Венецианская КМП
5. Изолированная тахикардия, исходящая из ПЖ
6. Лобброкачественные экстрасистолы

Болезнь Наксоса – триада синдромов: АП КМП + пальмаплантарная кератодермия + кудрявые волосы. Аутосомно рецессивная патология плактоглобина

И десмоглобина. Впервые описана у 18 жителя греческого города Наксос.

Болезнь «покурри»: умирают в ночное время практически здоровые молодые

мужчины в Японии. В основе, как теперь доказано, лежит фибрилляция

Венецианская кардиомиопатия – нередко распространяется на стенку левого желудочка, имеет выраженный наследственный характер (пенетрантность около 50%), больные могут умереть в детском возрасте.

Изолированная Тахикардия, вызвана очагом возбуждения в правом желудочке без экстрасистол или проявлений **сердечной недостаточности**.

Аномалия Уля – редкая форма АП КМП, характеризующая нарастанием сердечной недостаточности и смертью. При гистологическом исследовании сердца обнаруживается полное замещение кардиомиоцитов жировой и фибринозной тканью.

Неаритмогенная форма – в большинстве случаев ничем себя не проявляет, именно с ней ассоциируют бессимптомные случаи внезапной сердечной смерти.

Классификация

II. С вовлечением ЛЖ

1. Бивентрикулярная дисплазия
2. Дисплазия, осложненная миокардитом.



Стадии течения заболевания

- латентная (скрытая, доклиническая) стадия;
- стадия электрических нарушений;
- стадия правожелудочковой СН;
- стадия бивентрикулярной СН.

Критерии диагноза

В 1994 г. эксперты Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и ISFC предложили следующие критерии для диагностики АП-КМП.

Большие диагностические критерии:

- выраженная дилатация и снижение фракции выброса ЛЖ при отсутствии или минимальном вовлечении ПЖ;
- очаговая аневризма ПЖ;
- выраженная сегментарная дилатация ПЖ;
- фибролипоматозное замещение миокарда по данным эндомиокардиальной биопсии;
- эпсилон-волна или уширение комплекса QRS в правых грудных отведениях (>110 мс);
- семейный характер заболевания, подтвержденный данными аутопсии или прижизненной биопсии

Критерии диагноза

Малые диагностические критерии:

- умеренная тотальная дилатация ПЖ и/или снижение его фракции выброса при интактном ЛЖ;
- умеренная сегментарная дилатация ПЖ;
- регионарная гипокинезия ПЖ;
- инвертированный зубец Т в правых грудных отведениях (V_2 , V_3) при отсутствии блокады правой ножки пучка Гиса у лиц старше 12 лет;
- наличие блокады правой ножки пучка Гиса у лиц старше 12 лет;
- поздние потенциалы желудочков;
- желудочковая тахикардия с ЭКГ-признаками блокады левой ножки пучка Гиса;
- частые желудочковые экстрасистолы (>1000 за 24 ч по данным холтеровского мониторинга);
- наличие в семейном анамнезе случаев преждевременной внезапной смерти в возрасте моложе 35 лет (предположительно от КМП ПЖ).

Критерии диагноза

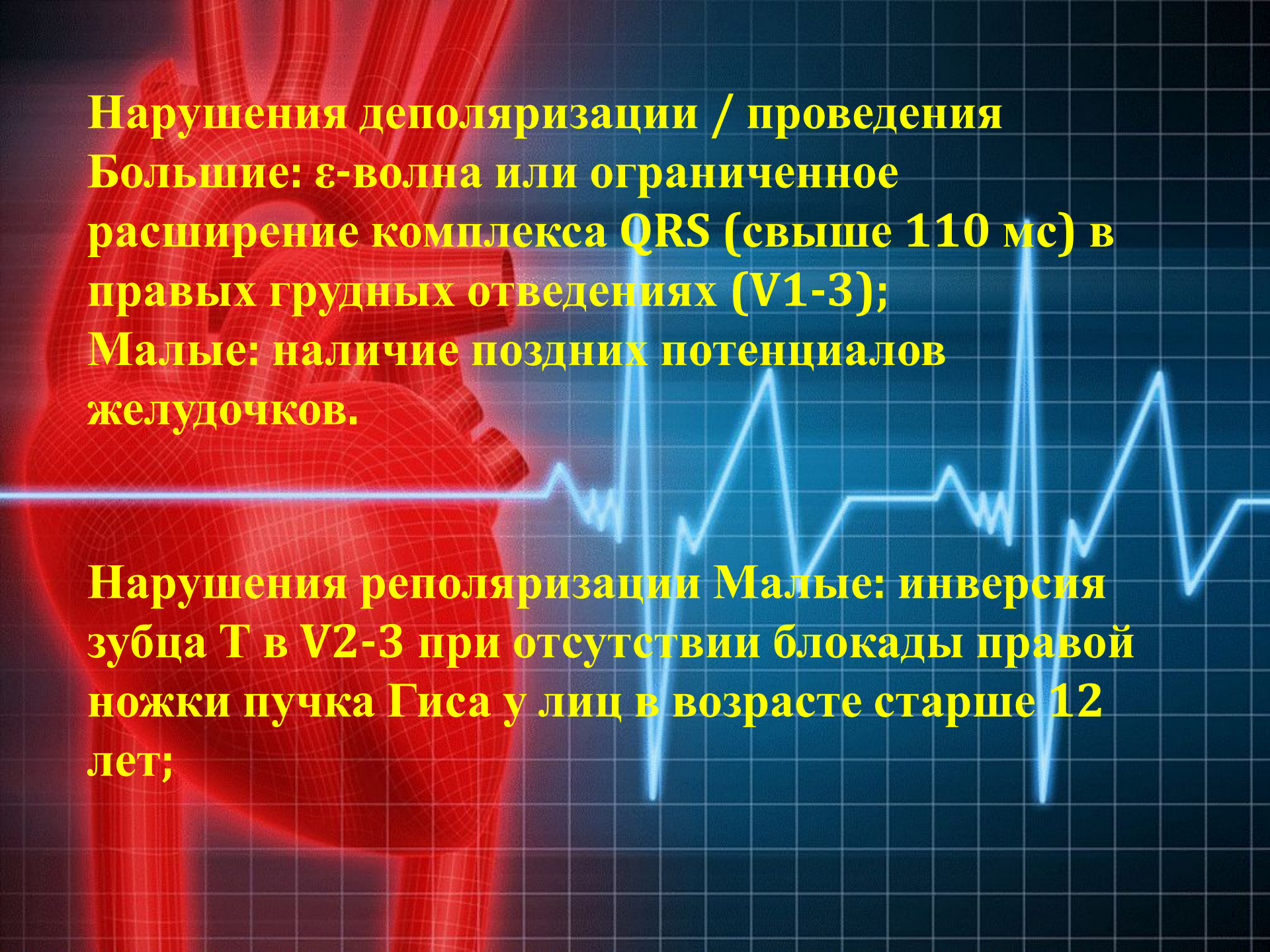
Для диагностирования АП-КМП достаточно сочетания двух больших критериев, либо одного большого и двух малых, либо четырех малых критериев.

M.S. Hamid et al. в 2002 г. также выдвинули предложение о том, чтобы большинство из малых критериев по отдельности также рассматривались как основание для диагностики АП-КМП у пациентов, являющихся ближайшими родственниками лиц, у которых АП-КМП диагностирована ранее. Это помогает обнаружить патологию на ранних стадиях или выявить лиц с неполной фенотипической экспрессией гена.

Критерии диагноза II

(Рабочая группа по АДПЖ Европейского общества кардиологов и Научного совета по кардиомиопатиям при ВОЗ, 2000 г.):

- **Семейный анамнез Большие:** семейная болезнь, подтверждённая данными аутопсии или хирургического вмешательства.
- **Малые:** семейный анамнез внезапной смерти в возрасте до 35 лет с подозрением на АДПЖ; семейный анамнез АДПЖ, установленной на основании данных критериев.



Нарушения деполяризации / проведения
Большие: ε-волна или ограниченное
расширение комплекса QRS (свыше 110 мс) в
правых грудных отведениях (V1-3);
Малые: наличие поздних потенциалов
желудочков.

Нарушения реполяризации Малые: инверсия
зубца Т в V2-3 при отсутствии блокады правой
ножки пучка Гиса у лиц в возрасте старше 12
лет;



Аритмии Малые: желудочковая тахикардия с графикой блокады левой ножки пучка Гиса; частые желудочковые экстрасистолы (более 1000 за сутки).

Структурные и функциональные аномалии сердца Большие: выраженная дилатация и снижение ФВ ПЖ при отсутствии или минимальном вовлечении ЛЖ; очаговые аневризмы ПЖ; выраженная сегментарная дилатация ПЖ;

Малые: умеренная общая дилатация ПЖ и/или снижение его ФВ при неизменённом ЛЖ; умеренная сегментарная дилатация ПЖ; регионарная гипокинезия ПЖ.



**Морфологическая характеристика миокарда
Большие: фиброзно-жировое замещение
миокарда (данные биопсии).**

**Для диагностики АДПЖ достаточно
наличия двух, так называемых больших
критериев, либо одного большого и двух
малых, либо четырех малых критериев.**

Прогноз

- * Молодой возраст пациента,
- *Случаи внезапной сердечной смерти в анамнезе, *Выраженная и плохо переносимая желудочковая тахикардия (особенно полиморфная),
- *Частые эпизоды синкопе, тяжелая дисфункция ПЖ, СН (особенно с вовлечением систолической функции ЛЖ),
- *Наличие в семье родственников, умерших в раннем возрасте предположительно от внезапной сердечной смерти,

Все эти факторы являются предикторами неблагоприятного прогноза при АП-КМП.

Лечение

К сожалению, в настоящее время не найдены способы замедления или остановки прогрессирования перерождения миокарда при АП-КМП. Ведение пациента с этим заболеванием должно подразумевать рекомендации по модификации образа жизни (помимо стандартных кардиопротективных мероприятий, больному следует избегать чрезмерных физических нагрузок, даже при асимптомной АП-КМП), лечение аритмических нарушений и СН, профилактику внезапной сердечной смерти

Лечение

Снижение риска внезапной сердечной смерти является одной из основных задач лечения АП-КМП. Своевременное назначение адекватной медикаментозной терапии (β -блокаторами, противоаритмическими средствами), проведение абляции атриовентрикулярного узла, имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) позволяют существенно снизить риск этого осложнения, часто фатального.

Лечение

Одним из наиболее показанных лечебных подходов при АП-КМП является ИКД. Кардиовертер-дефибриллятор эффективно предупреждает развитие внезапной сердечной смерти у данной категории больных, а также уменьшает прогрессирование сократительной дисфункции миокарда и снижает риск развития СН. Исследования D. Corrado et al. (2003), T. Wichter et al. (2004), A. Roguin et al. (2004) убедительно продемонстрировали, что ИКД улучшает долгосрочный прогноз у пациентов высокого риска с АП-КМП.

Лечение

Наилучшими кандидатами для ИКД являются пациенты высокого риска – с эпизодами остановки сердца в анамнезе, с гемодинамически значимой желудочковой тахикардией, с вовлечением в патологический процесс ЛЖ, с частыми необъяснимыми синкопе. У этих больных ИКД в течение 36 месяцев обеспечивает снижение летальности на 24-35% (D. Corrado et al., 2003; T. Wichter et al., 2004; A. Roguin et al., 2004).

Лечение

У пациентов с хорошо переносимыми и нежизнеугрожающими нарушениями сердечного ритма, не влияющими на гемодинамику, долгосрочный прогноз гораздо лучше, поэтому у них в качестве терапии первой линии более рационально использование антиаритмических препаратов и β -блокаторов. Современная доказательная база позволяет утверждать, что наиболее эффективными противоаритмическими препаратами у данной категории больных являются соталол и амиодарон, которые применяются в качестве монотерапии или в комбинации с β -блокаторами

Лечение

Часто практикуется также абляция атриовентрикулярного узла, но следует отметить, что после этого вмешательства в большей части случаев (до 85% по некоторым данным) желудочковая тахикардия со временем рецидивирует, что связано с появлением новых аритмогенных зон в результате прогрессирования фиброзно-жирового перерождения миокарда (D. Dalal et al., 2007). Через 3 года после абляции доля пациентов, у которых не было рецидива аритмии, составляет не более 40%.

Лечение

Поэтому абляция обычно прибегается как метод лечения второй линии и используется при рефрактерности аритмии к медикаментозной терапии, при частом рецидивировании желудочковой тахикардии после ИКД. Вместе с тем долгосрочная выживаемость больных после абляции улучшается (T. Wichter et al., 2005).

Лечение

В случае развившейся СН необходимы стандартные лечебные мероприятия – применение диуретиков, ингибиторов АПФ, дигоксина, антикоагулянтов.

Острая СН, возникшая на фоне приступа тяжелой аритмии, требует госпитализации в стационар, введения инотропных средств и других подходов по стабилизации гемодинамики пациента.

Лечение

Тяжелые случаи АП-КМП с некурабельной желудочковой аритмией и тяжелой СН делают пациента кандидатом для трансплантации сердца



Лечение

Лечение целесообразно только в случае клинически явной АП-КМП; у асимптомных больных и у носителей гена без заболевания нет необходимости в таких мероприятиях – во всяком случае, эффективность профилактики внезапной сердечной смерти с помощью приема β -блокаторов и других методов лечения у данной категории пациентов должна быть изучена в соответствующих клинических исследованиях. Асимптомные больные должны регулярно обследоваться у кардиолога, и начинать получать лечение при появлении первых симптомов (аритмии, СН и др.). Однако некоторые авторы рекомендуют назначать таким пациентам β -блокаторы.

Заключение

Большинство исследований, касающихся АП-КМП, – небольшие, нерандомизированные, в ряде случаев имеющаяся информация об этой патологии почерпнута из отдельных клинических случаев. Генетические изыскания в этой области ведутся очень активно, однако пока они не проясняют всех противоречий, связанных с этим заболеванием. Множество пробелов в наших знаниях об АП-КМП объясняются и относительной редкостью встречаемости заболевания, и сложностью его диагностики, особенно на доклиническом (асимптомном) этапе, и неоднозначным этиопатогенезом этой патологии, и тем, что во многих случаях, вероятно, АП-КМП не распознается даже посмертно.

Заключение

Ученые предполагают, что истинная распространенность АП-КМП может быть гораздо выше, чем принято считать в настоящее время, особенно учитывая то, что первым проявлением этого заболевания зачастую бывает внезапная сердечная смерть, которую часто расценивают как идиопатическую, с неизвестной этиологией. В какой-то доле случаев причиной внезапной сердечной смерти у молодого человека может выступать именно недиагностированная АП-КМП

Клинический пример

Пациент С. 54 года

Жалобы при поступлении на
периодические приступы
сердцебиения продолжительностью
несколько секунд.

Отмечает их в течение последних 3 -4
лет

Повод для госпитализации внезапная
кратковременная потеря сознания

Анамнез

Рос и развивался нормально.

Переносимость физической нагрузки всегда была хорошая, занимался спортом (легкая атлетика).

Семейный анамнез без особенностей

Объективный осмотр

Худощавого телосложения. Рост 174 см.
Вес 66 кг.

По органам: неритмичный пульс. В
остальном без патологических
находок.

АД 120/70 мм.рт.ст. ЧСС 80 в мин.

Рентгенография грудной клетки

ГКБ №70 9.52
Отделение рентгенологии

Ф.И.О. Савченко А И

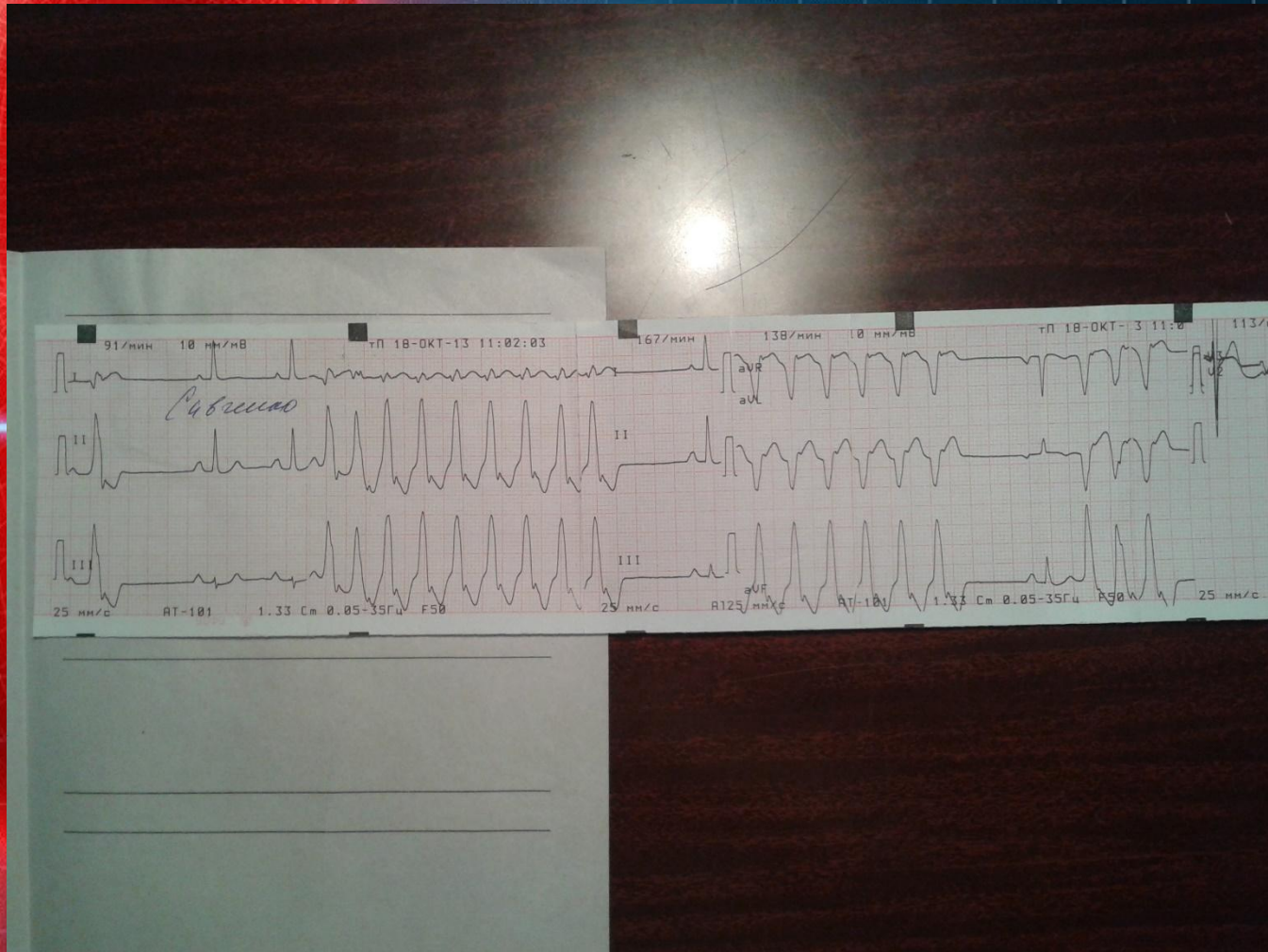
Дата рождения: 28.12.1958

Дата обследования: 28.10.2013

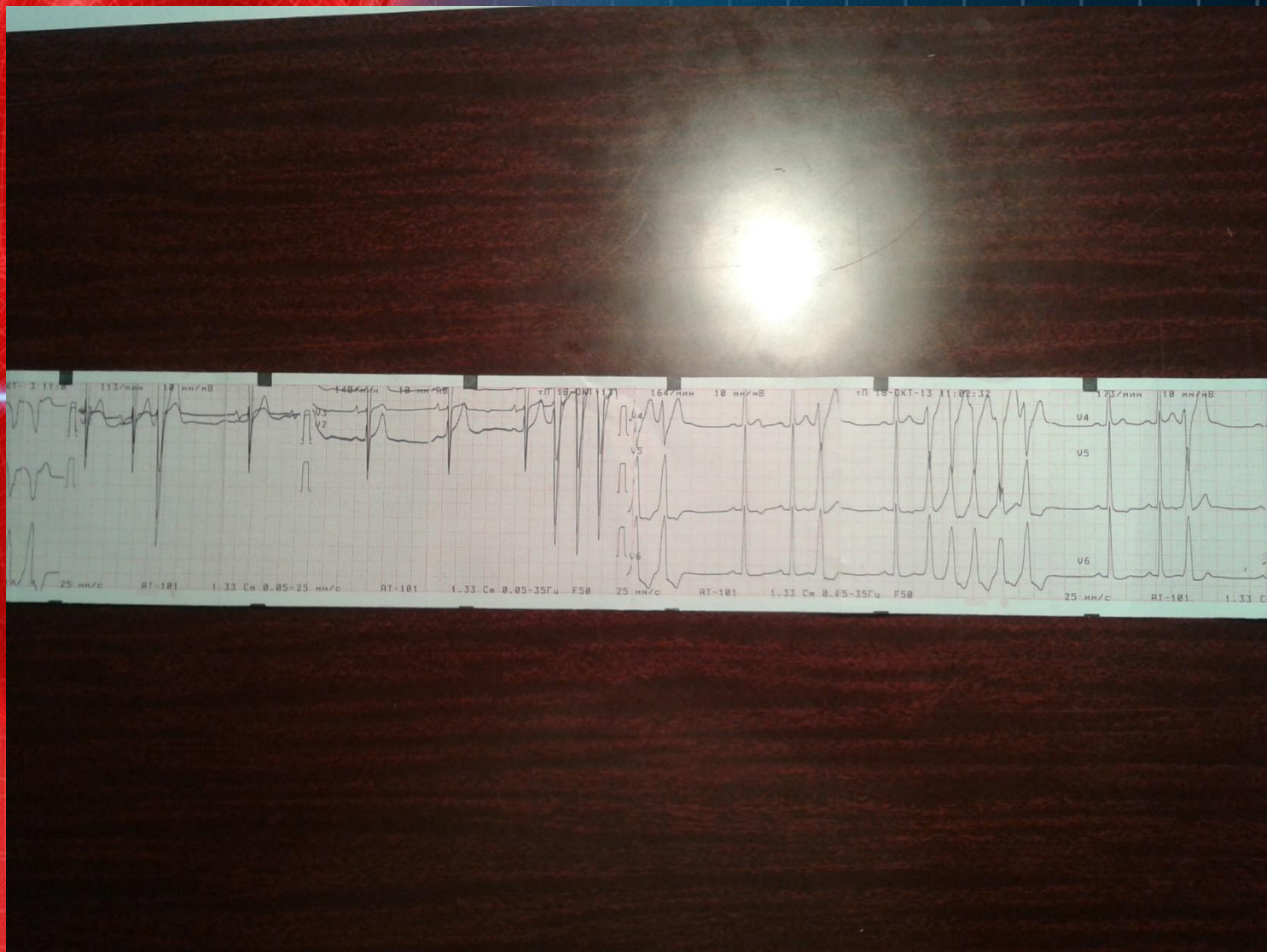
Очаговых или инфильтративных изменений не выявлено. Относительно структурные корни. Синусы свободны. Сердце без особенностей. Врач: *Машин*



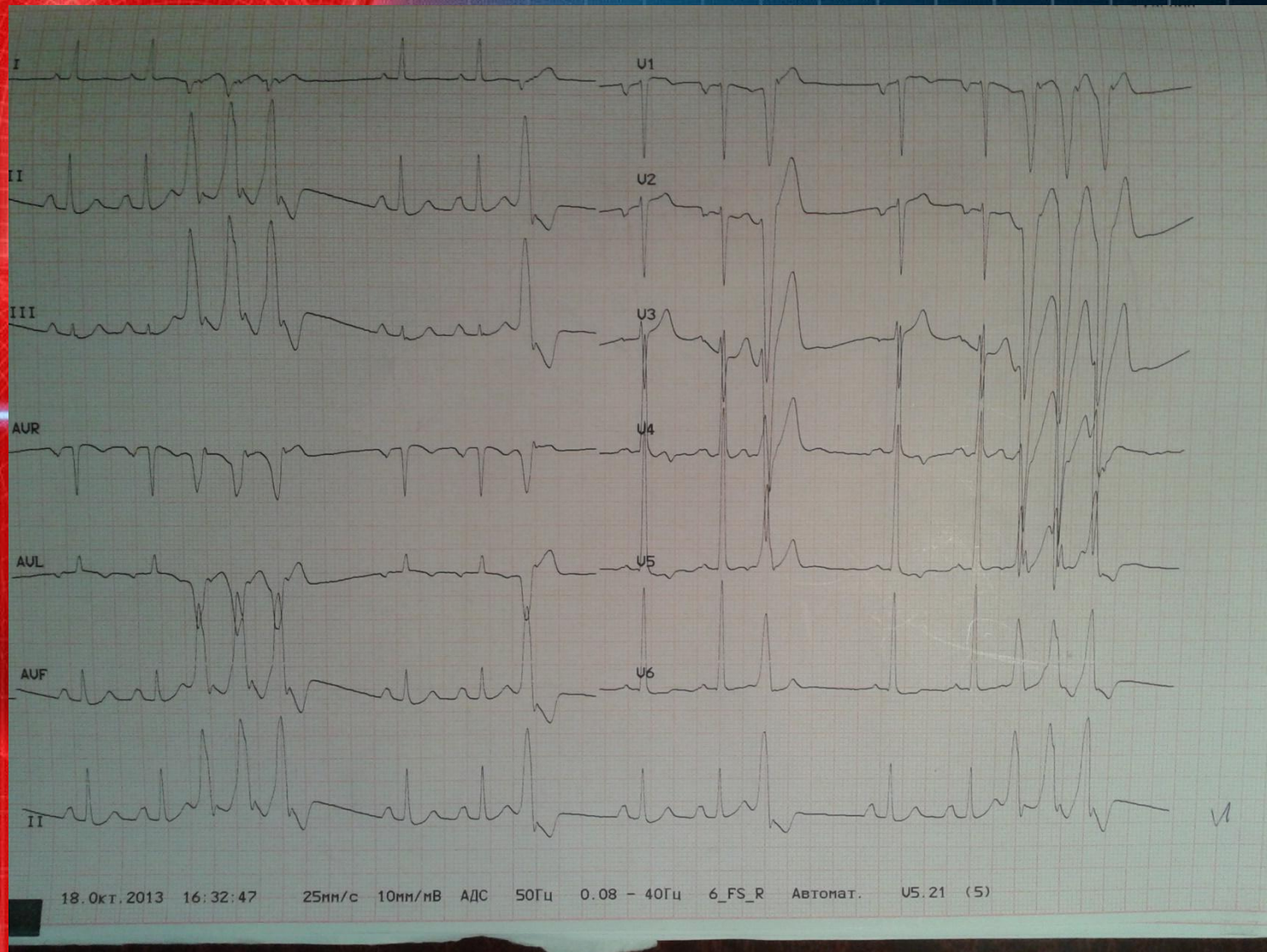
ЭКГ



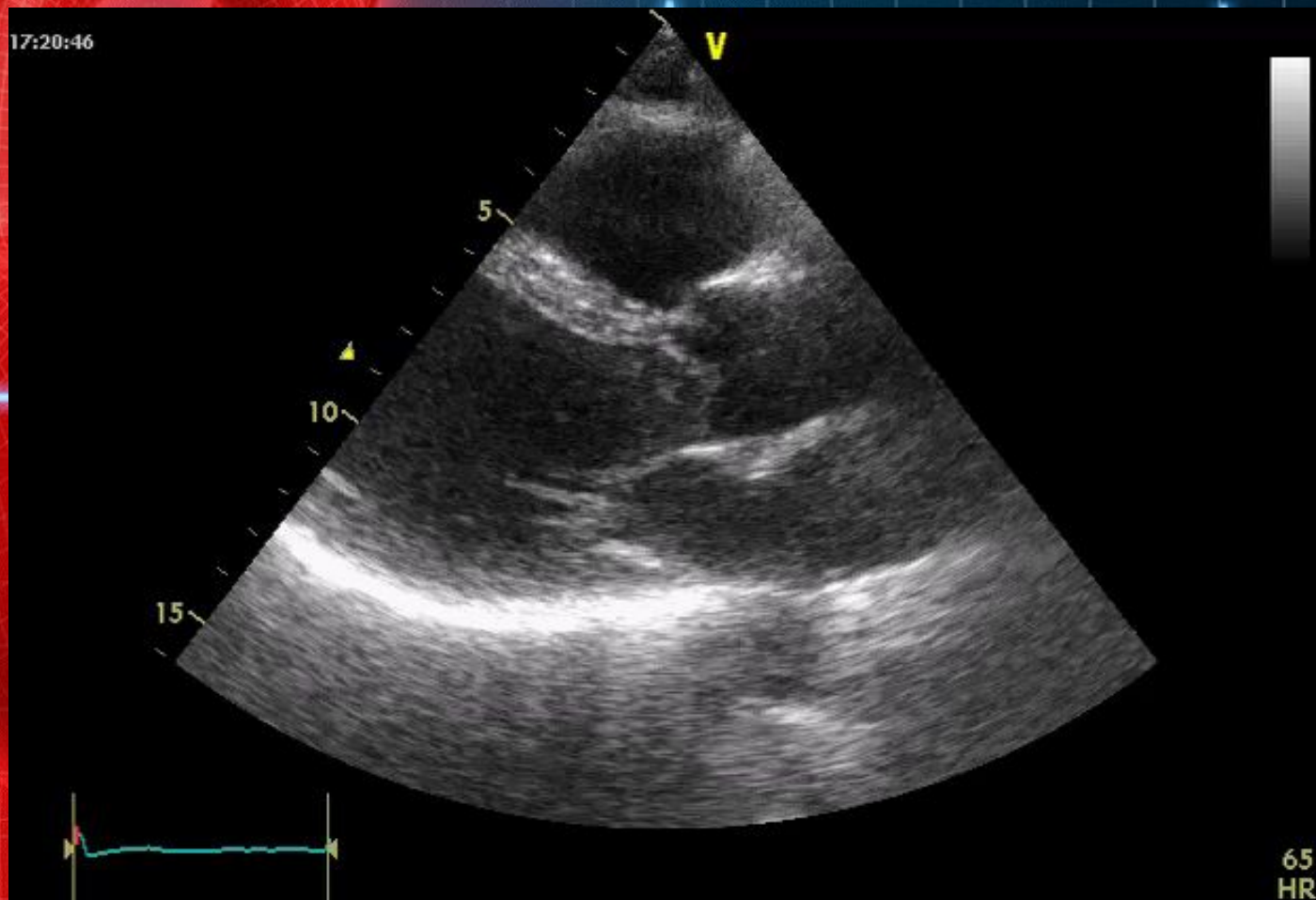
ЭКГ



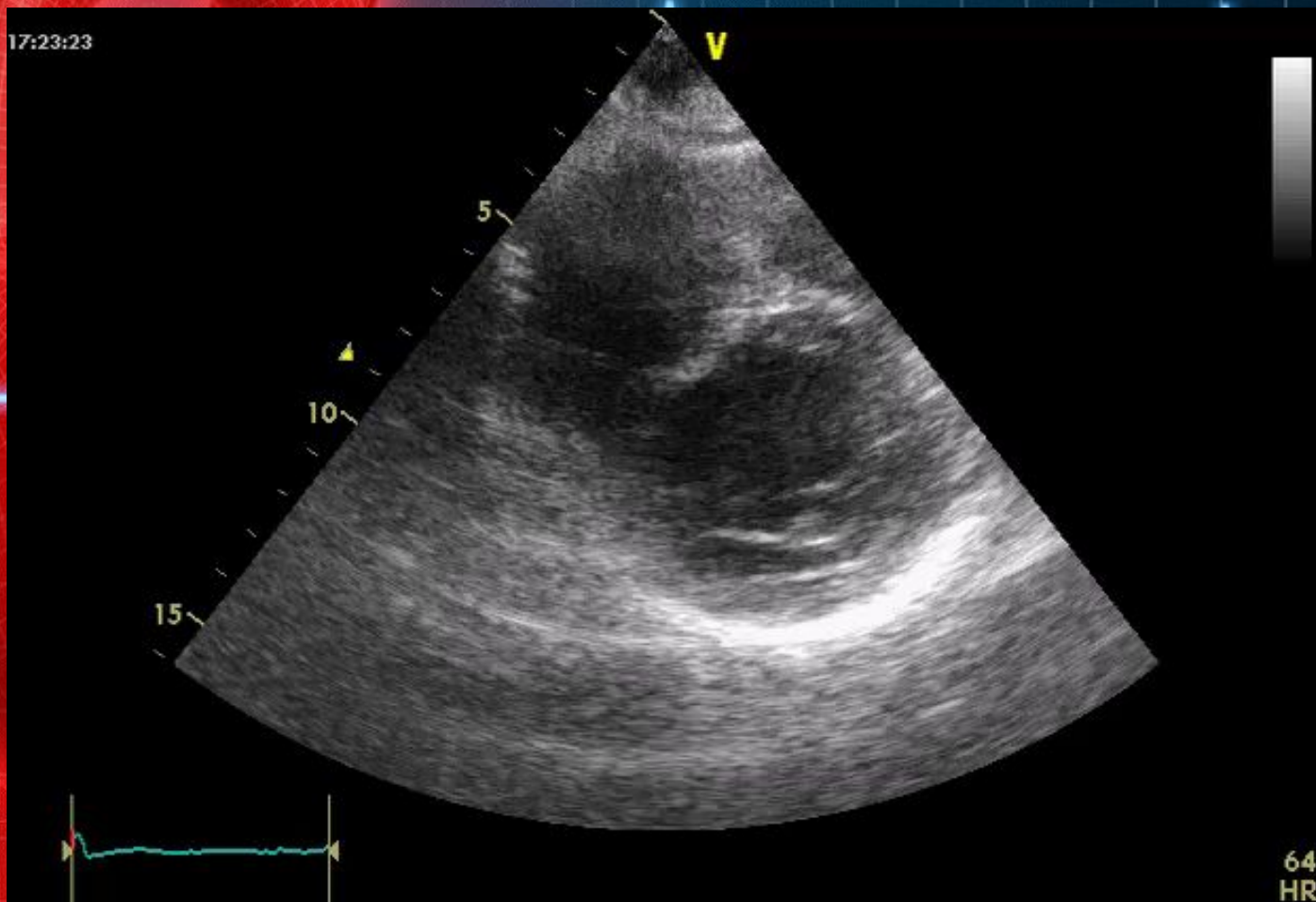
ЭКГ



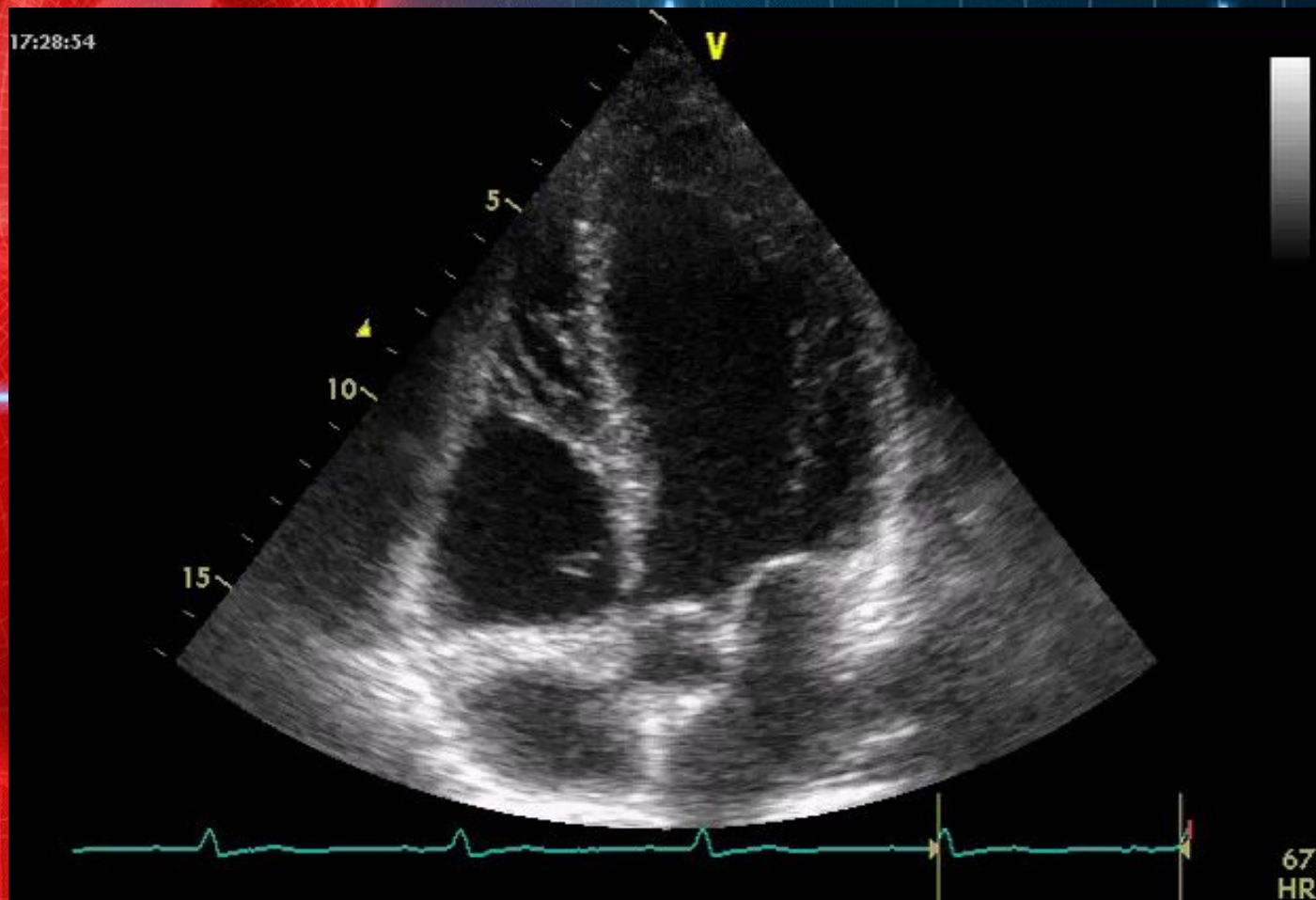
ЭХОКГ



ЭХОКГ



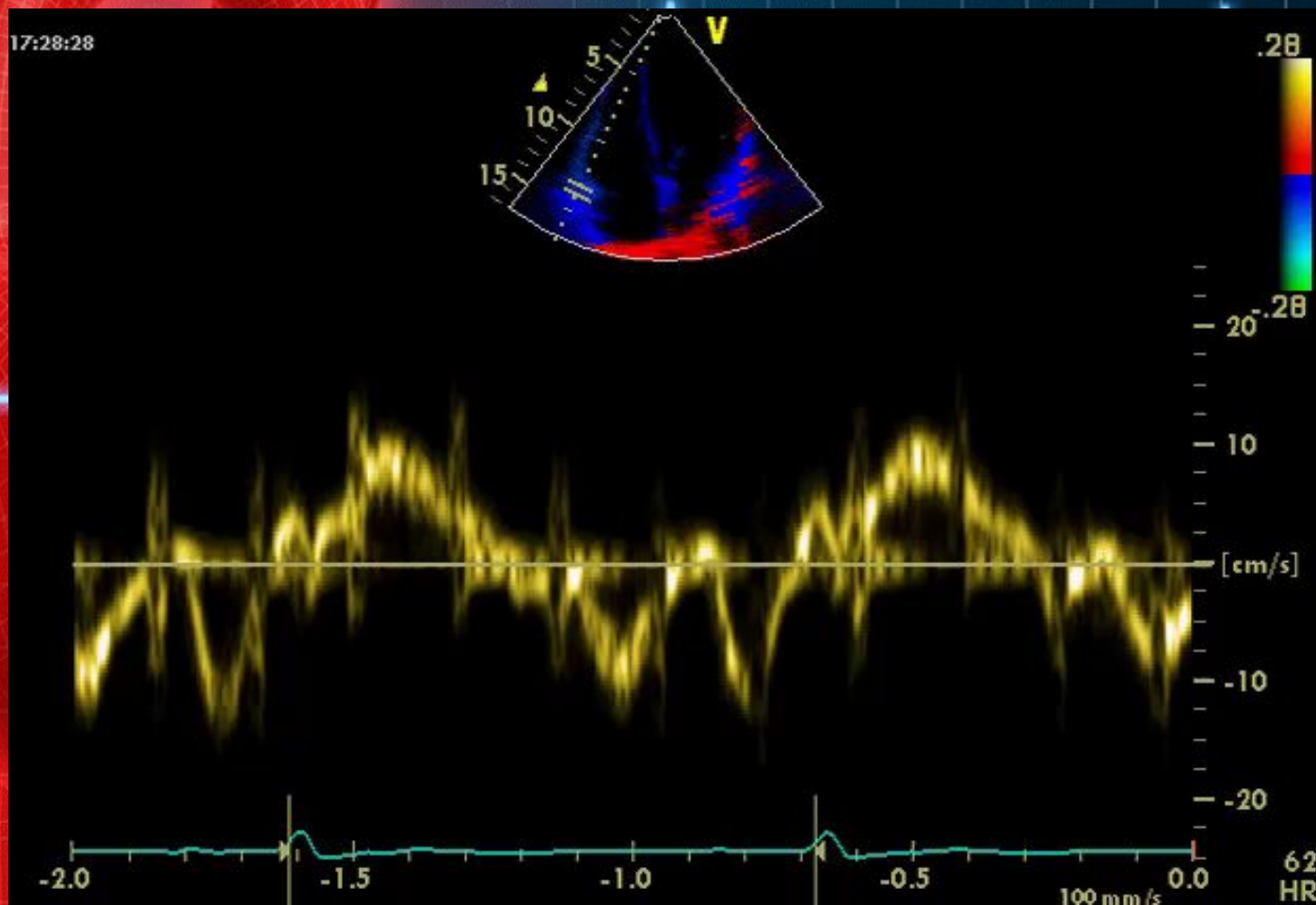
ЭХОКГ



ЭХОКГ



ЭХОКГ



ВЭМ

Пороговая нагрузка 75 W.

ЧСС 108 в мин АД 150/85 мм.рт.ст.

ЭКГ : значительно увеличилось
количество ЖЭС, появились пробежки
ЖТ из 5 – 12 комплексов.

Проба прекращена.

ДИАГНОЗ и ЛЕЧЕНИЕ

Аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, частая правожелудочковая экстрасистолия, неустойчивая желудочковая тахикардия. СН 0.

Назначен Солалол в начальной дозировке 80 мг 2 раза в день.

Рекомендовано дообследование.