



Комиссарова С.М.¹, *Ефимова А.А.¹, Чакова Н.Н.², Долматович Т.В.²,
Ребеко Е.С.¹, Плащинская Л.И.¹, Барсукевич В.Ч.¹, Гусина А.А.³

АНАЛИЗ СТЕПЕНИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С БИВЕНТРИКУЛЯРНЫМ ФЕНОТИПОМ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: ОПИСАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

¹ГУ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР «КАРДИОЛОГИЯ», ул. Розы Люксембург, д. 110 Б, г. Минск 220036, РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ;

²ГНУ «ИНСТИТУТ ГЕНЕТИКИ И ЦИТОЛОГИИ НАН БЕЛАРУСИ», ул. Академическая, д. 27, г. Минск 220072, РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ;

³ГУ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР «МАТЬ И ДИТЯ», ул. Орловская, д. 66, корп. 9, г. Минск 220053, РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ

***Ответственный автор: Ефимова Анастасия Александровна**, младший научный сотрудник лаборатории хронической сердечной недостаточности, ГУ РНПЦ «Кардиология», служебный адрес: ул. Р. Люксембург, д. 110 Б, г. Минск 220036, Республика Беларусь, тел./факс +375-172-86-14-66, e-mail: anst.efimova@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2424-6104

Комиссарова Светлана Михайловна, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории хронической сердечной недостаточности, ГУ РНПЦ «Кардиология», e-mail: kom_svet@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9917-5932

Чакова Наталья Николаевна, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики животных, ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», e-mail: n.chakova@igc.by, ORCID: 0000-0003-4721-9109

Долматович Татьяна Владимировна, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики животных ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», e-mail: t.dolmatovich@igc.by, ORCID: 0000-0001-7562-131X

Ребеко Екатерина Сергеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории нарушения сердечного ритма, ГУ РНПЦ «Кардиология», e-mail: rebekoe2004@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8131-0849

Плащинская Лариса Иосифовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории нарушения сердечного ритма, ГУ РНПЦ «Кардиология», e-mail: lario2001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8815-3543

Барсукевич Вероника Чеславовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории нарушения сердечного ритма, ГУ РНПЦ «Кардиология», e-mail: barsukevich.v@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5180-7950

Гусина Ася Александровна, заведующий лабораторией цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований, e-mail: asya.gusina@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2670-5634

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить распространенность поражения левого желудочка и особенности бивентрикулярного фенотипа аритмогенной кардиомиопатии у пациентов с патогенными мутациями в генах *PKP2* и *DSP*.

Материал и методы. Трех неродственным пробандам проведено комплексное молекулярно-генетическое и клинично-инструментальное обследование, включавшее ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию и магнитно-резонансную томографию сердца с отсроченным контрастным усилением.

Результаты. Результаты клинических наблюдений показали, что у трех исследуемых пациентов с аритмогенной кардиомиопатией было обнаружено различной степени вовлечение левого желудочка, которое характеризовалось фиброзной или фиброзно-жировой инфильтрацией миокарда, а также региональной или глобальной систолической дисфункцией различной степени выраженности. У пациентов выявлены патогенные мутации с.1912C > T (p.Gln638*, rs397517012, rs397517012); с.1237C > T (p.Arg413*, rs372827156) в гене *PKP2* и но-

вый вероятно патогенный вариант мутации в гене *DSP* в виде делеции с.3494delA. Было выявлено, что мутация в гене *DSP* была ассоциирована с более выраженной систолической дисфункцией и большим процентом фиброзного замещения миокарда левого желудочка по сравнению с носителями мутаций в гене *PKP2*. У всех пациентов наблюдались жизнеугрожающие желудочковые аритмии с необходимостью имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Заключение. Наши клинические наблюдения показали, что в серии случаев трех пациентов с бивентрикулярным фенотипом аритмогенной кардиомиопатии выявление мутации в гене *DSP* было ассоциировано с более выраженной систолической дисфункцией и большим процентом фиброзного замещения миокарда ЛЖ по сравнению с носителями мутаций в гене *PKP2*.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия, МРТ-диагностика, мутация, ген *PKP2*, ген *DSP*, кардиовертер-дефибриллятор, клинический случай.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ ANST.EFIIMOVA@GMAIL.COM

Для цитирования: Комиссарова С.М., Ефимова А.А., Чакова Н.Н., Долматович Т.В., Ребеко Е.С., Плащинская Л.И., Барсукевич В.Ч., Гусина А.А. Анализ степени поражения левого желудочка у пациентов с бивентрикулярным фенотипом аритмогенной кардиомиопатии: описание серии случаев. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(1):78-85. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-78-85>

Рукопись получена: 07.06.2022 | Рецензия получена: 23.07.2022 | Принята к публикации: 09.01.2023

© Комиссарова С.М., Ефимова А.А., Чакова Н.Н., Долматович Т.В., Ребеко Е.С., Плащинская Л.И., Барсукевич В.Ч., Гусина А.А. Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



Svetlana M. Komissarova¹, *Anastasiya A. Efimova¹, Natallia N. Chakova², Tatyana V. Dolmatovich², Ekaterina S. Rebeko¹, Larisa I. Plashchinskaya¹, Veronika Ch. Barsukevich¹, Asya A. Gusina³

ANALYSIS OF THE LEFT VENTRICULAR INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH A BIVENTRICULAR PHENOTYPE OF ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY: A CASE SERIES DESCRIPTION

¹STATE INSTITUTION “REPUBLICAN SCIENTIFIC AND PRACTICAL CENTRE OF CARDIOLOGY”, R. LUXEMBURG STR., 110, MINSK 220036, BELARUS;

²INSTITUTE OF GENETICS AND CYTOLOGY OF BELARUSIAN NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, AKADEMICHESKAYA STR., 27, MINSK 220072, BELARUS;

³STATE INSTITUTION “REPUBLICAN SCIENTIFIC AND PRACTICAL CENTRE “MOTHER AND CHILD”, ORLOVSKAYA STR., 66/9, MINSK 220053, BELARUS

*Corresponding author: Anastasiya A. Efimova, MD, junior scientific fellow in the Laboratory of Chronic Heart Failure, State Institution “Republican Scientific and Practical Centre of Cardiology”, Office address: R. Luxemburg str., 110, Minsk 220036, Belarus, tel. +375-172-86-14-66, e-mail: anst.efimova@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2424-6104

Svetlana M. Komissarova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, leading scientific fellow in the Laboratory of Chronic Heart Failure, State Institution “Republican Scientific and Practical Centre of Cardiology”, e-mail: kom_svet@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9917-5932

Natallia N. Chakova, Cand. of Sci. (Biol.), Leading scientific fellow in the Laboratory of animal genetics, Institute of Genetics and Cytology of Belarusian National Academy of Sciences, e-mail: n.chakova@igc.by, ORCID: 0000-0003-4721-9109

Tatyana V. Dolmatovich, Cand. of Sci. (Biol.), Leading scientific fellow in the Laboratory of animal genetics, Institute of Genetics and Cytology of Belarusian National Academy of Sciences, e-mail: t.dolmatovich@igc.by, ORCID: 0000-0001-7562-131X

Ekaterina S. Rebeko, Cand. of Sci. (Med.), leading scientific fellow in the Laboratory of heart rhythm disturbances, State Institution “Republican Scientific and Practical Centre of Cardiology”, e-mail: rebekoe2004@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8131-0849

Larisa I. Plashchinskaya, Cand. of Sci. (Med.), leading scientific fellow in the Laboratory of heart rhythm disturbances, State Institution “Republican Scientific and Practical Centre of Cardiology”, e-mail: lario2001@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8815-3543

Veronika Ch. Barsukevich, Cand. of Sci. (Med.), leading scientific fellow in the Laboratory of heart rhythm disturbances, State Institution “Republican Scientific and Practical Centre of Cardiology”, e-mail: barsukevich.v@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5180-7950

Asya A. Gusina, Head of the Laboratory of cytogenetic, molecular-genetic and morphological research, e-mail: asya.gusina@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2670-5634

SUMMARY

Aim. To assess the prevalence of the left ventricle involvement and the features of the biventricular phenotype of arrhythmogenic cardiomyopathy in patients with pathogenic mutations in the *PKP2* and *DSP* genes.

Material and methods. Three unrelated probands underwent a comprehensive molecular-genetic, clinical and instrumental examination, which included a 12-lead ECG, 24-hour ECG monitoring, transthoracic echocardiography, and cardiac magnetic resonance imaging with late gadolinium enhancement.

Results. The results of our clinical observations showed that in three studied patients with arrhythmogenic cardiomyopathy left ventricle involvement of various degree was found. The left ventricle damage was characterized by fibrous or fibro-fatty infiltration of the myocardium, as well as regional or global systolic dysfunction of different severity. The patients had pathogenic mutations c.1912C > T (p.Gln638*, rs397517012, rs397517012); c.1237C > T

(p.Arg413*, rs372827156) in the *PKP2* gene and a new probably pathogenic variant in the form of a c.3494delA deletion in the *DSP* gene. It was found that the mutation in the *DSP* gene was associated with a more pronounced systolic dysfunction and a greater percentage of fibrous replacement of the left ventricular myocardium compared with carriers of mutations in the *PKP2* gene. All patients had life-threatening ventricular arrhythmias with the need for implantation of a cardioverter-defibrillator.

Conclusion. Our clinical observations have shown that in patients with biventricular arrhythmogenic cardiomyopathy, the detection of a mutation in the *DSP* gene is associated with a more pronounced systolic dysfunction and a higher percentage of fibrous replacement of the left ventricle myocardium compared with carriers of mutations in the *PKP2* gene.

Key words: arrhythmogenic cardiomyopathy, MRI, mutation, *PKP2* gene, *DSP* gene, cardioverter-defibrillator, clinical case.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. No conflict of interest to declare.

✉ ANST.EFIKOVA@GMAIL.COM

For citation: Svetlana M. Komissarova, Anastasiya A. Efimova, Natallia N. Chakova, Tatyana V. Dolmatovich, Ekaterina S. Rebeko, Larisa I. Plashchinskaya, Veronika Ch. Barsukevich, Asya A. Gusina. Analysis of the left ventricular involvement in patients with a biventricular phenotype of arrhythmogenic cardiomyopathy: a case series description. Eurasian heart journal. 2023;(1):78-85 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-78-85>

Received: 07.06.2022 | **Revision Received:** 23.07.2022 | **Accepted:** 09.01.2023

© Svetlana M. Komissarova, Anastasiya A. Efimova, Natallia N. Chakova, Tatyana V. Dolmatovich, Ekaterina S. Rebeko, Larisa I. Plashchinskaya, Veronika Ch. Barsukevich, Asya A. Gusina

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Аритмогенная кардиомиопатия (АКМП) – наследственное заболевание миокарда, характеризующееся прогрессирующим фиброзно-жировым замещением миокарда правого (ПЖ) и/или левого желудочков (ЛЖ), которое может выступать в качестве субстрата для желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС) [1]. К настоящему времени был расширен фенотипический спектр данной нозологии с идентификацией бивентрикулярной и лево-доминантной форм [2], что привело к использованию в последние годы более предпочтительного термина «аритмогенная кардиомиопатия» вместо «аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка», применяемого ранее [1]. Данный сдвиг парадигмы нашёл своё отражение в обновленных в 2020 г. критериях диагностики АКМП, разработанных междисциплинарной рабочей группой международных исследователей и клинических кардиологов медицинского факультета Университета Падуи [3]. В определении конкретной формы этого заболевания важную роль играет магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, которая стала «золотым стандартом» визуализации для оценки морфофункционального и структурного спектра поражения желудочков при АКМП [2, 3]. Последние исследования, основанные на аутопсии, генотип-фенотип корреляциях, и более широкое использование МРТ показали, что поражение ЛЖ возникает раньше, чем первоначально предполагалось, и встречается в более чем в 50% случаев АКМП [4, 5].

Распространенность аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка (АКПЖ) в популяции в целом оценивается от 1:1000 до 1:5000 с учетом возможных недиагностированных случаев с легкими симптомами или без них [1].

АКМП в настоящее время считается генетически детерминированной кардиомиопатией, в основном вызываемой патогенными вариантами генов, кодирующих десмосомные и ассоциированные с ними белки [1]. Заболевание обычно имеет аутосомно-доминантный характер с возрастной неполной пенетрантностью. Патогенные варианты в десмосомных генах выявляются у 33-63% пробандов. Среди десмосомных генов наиболее частой причиной заболевания являются патогенные варианты гена *RCP2*, на которые приходится от 36 до 92% мутаций [6]. В предыдущих исследованиях их связывали с изолированным поражением ПЖ и типичным фенотипом АКПЖ [7]. В настоящей работе приведены результаты комплексного клиничко-инструментального и генетического исследования трех пациентов с бивентрикулярным фенотипом АКМП, проанализирована степень вовлеченности ЛЖ у носителей различных патогенных мутаций в десмосомных генах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Трём неродственным пробандам (мужчины 42 года, 40 лет и 23 года) было проведено клиничко-инструментальное обследование, включавшее ЭКГ в 12 отведениях (ЭКГ-12), суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ), трансторакальную эхокардиографию (ТТЭ) и МРТ сердца с отсроченным контрастным усилением (ОКУ).

Диагноз АКМП устанавливался согласно критериям, разработанным междисциплинарной рабочей группой международных исследователей и клинических кардиологов медицинского факультета Университета Падуи [3]. Основанием для постановки «определенного» диагноза АКМП было наличие 2 больших, 1 большого и 2 малых, или 4 малых критериев из 6 разных категорий (морфофункциональные аномалии желудочков, структурные аномалии миокарда, аномалии деполаризации, аномалии реполяризации, желудочковые аритмии,

семейный анамнез/генетика). «Бивентрикулярный» вариант АКМП выставлялся при выявлении ≥ 1 морфофункциональной и/или структурной аномалии как ПЖ, так и ЛЖ, одновременно.

МРТ сердца было проведено на 1.5 Т томографе (Siemens Healthineers, Magnetom Aera) с использованием ЭКГ-синхронизации. Сканирование пациентов осуществлялось согласно стандартизованному протоколу для АКМП Общества Сердечно-сосудистого Магнитного Резонанса (SCMR) 2020 г. [8] и было дополнено выполнением нативного и постконтрастного T1-картирования миокарда с целью оптимизации и уточнения тканевых характеристик кардиальных структур.

Оценка фиброза миокарда методом ОКУ выполнялась с использованием двумерных сегментированных последовательностей инверсия-восстановление через 10 минут после внутривенного введения контрастного вещества (гадобутрол, 0,15 ммоль/кг массы тела) в стандартных проекциях по короткой и длинной оси, а также в проекции выносящего тракта ПЖ (ВТПЖ) и 3-камерной проекции ПЖ. Вовлечение ЛЖ определялась как наличие ≥ 1 из следующих признаков: (1) снижение глобальной и/или нарушение локальной сократимости миокарда, (2) ОКУ субэпикардальной или интрамуральной локализации в одном и более сегментах ЛЖ в области межжелудочковой перегородки (МЖП) и/или свободной стенки ЛЖ (кроме точек соединения МЖП с желудочками).

Жировая инфильтрация оценивалась путем сравнения кино-изображений, T1-взвешенных изображений Turbo Spin Echo (TSE) с и без подавления сигнала от жировой ткани и постконтрастных изображений ОКУ, чтобы отличить нормальный эпикардальный жир от патологического фиброзно-жирового замещения миокарда. Оценка наличия жировой инфильтрации была дополнена выполнением нативного T1-картирования миокарда, где жир определялся на цветовых T1-параметрических картах визуально и количественно как зона с низкими значениями времени T1-релаксации по сравнению с неизменным миокардом.

При СМ ЭКГ оценивали количество желудочковых экстрасистол (ЖЭС), наличие эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) и другие нарушения ритма и проводимости.

Поиск мутаций в кодирующих последовательностях генов, ассоциированных с развитием сердечно-сосудистой патологии, проводили методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) на генетическом анализаторе MiSeq и NextSeq (Illumina). Пробоподготовку образцов осуществляли с использованием панели генов TruSight Cardio Sequencing Kit (Illumina) и Extended Cardio (Sophia Genetics). Интерпретация патогенности новых и ранее описанных генетических вариантов осуществлялась согласно рекомендациям Американского общества медицинской генетики 2015 г. [9]. Диагностически значимыми считали патогенные (V класс) и вероятно патогенные (IV класс) генетические варианты. Генотипирование и анонимная публикация результатов проведены с письменного согласия пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сводная клиническая и генетическая характеристика наблюдаемых пациентов представлена в таблице.

Клинический случай №1

Пациент Ш. – 42-летний мужчина поступил в РНПЦ «Кардиология» с рецидивирующей пароксизмальной неустойчивой ЖТ с морфологией полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) (рис. 1Б-Г).

На стандартной ЭКГ-12 зарегистрированы характерные аномалии реполяризации (рис. 1А). На серии СМ ЭКГ регистриро-

Таблица 1. Клиническая и генетическая характеристика пациентов с бивентрикулярной АКМП.
Table 1. Clinical and genetic characteristics of patients with biventricular arrhythmic cardiomyopathy

Характеристика	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Возраст постановки диагноза (лет)/пол	42/муж	32/муж	33/муж
Семейный анамнез	ВСС отца в 54 года	ВСС близких родственников в 25 и 40 лет	Неотягощен
Дебют пресинкопе/синкопе (возраст, лет)	32	22	33
Изменения на ЭКГ-12	Инверсия зубца Т в отведениях V1-V6	Эпсилон волна, ДТА комплекса QRS ≥ 55 мс в отведениях V1-V3; низкий вольтаж комплекса QRS в отведениях I, II, III, aVR, aVL, aVF	Инверсия зубца Т в отведениях V1-V6; ДТА комплекса QRS ≥ 55 мс в отведениях V1-V3
ЖЭС по данным СМ ЭКГ (количество в сутки, тысяч)	2500-4000	2280	17526
ЖТ (устойчивая/неустойчивая)	есть/есть	есть	есть
Изменения по данным ТТЭ			
КДР ПЖ в 4-камерной позиции (мм)	33/63	32/56	40/80
ПЗР ПЖ (мм)	34	22	26
ФИП ПЖ (%)	59	-	-
TAPSE (мм)	23	-	-
КДО ЛЖ (мл)	97	107	202
ФВ ЛЖ (%)	55	65	44
Нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ (ИЛС)	есть (1,31)	нет	есть (1,69)
Изменения по данным МРТ сердца			
иКДО ПЖ (мл/м ²)	107	86	95
ФВ ПЖ (%)	37	40	41
Нарушение локальной сократимости миокарда ПЖ	есть	есть	есть
Наличие фиброза миокарда ПЖ	есть	есть	есть
иКДО ЛЖ (мл/м ²)	69	73	108
ФВ ЛЖ (%)	57	59	50
Нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ/ количество сегментов	нет	есть/2	есть/11
Наличие фиброза миокарда ЛЖ	есть	есть	есть
% фиброза миокарда ЛЖ от общей массы миокарда ЛЖ	3,6	12,7	36,5
Наличие жировой инфильтрации миокарда ЛЖ	нет	есть	нет
Генетическая характеристика			
Мутации в гене	PKP2	PKP2	DSP

Сокращения: ДТА – длительность терминальной активации, ЭИ – экстрасистолический индекс, ЭЭФИ – эндокардиальное электрофизиологическое исследование, КДР – конечно-диастолический размер, ПЗР – переднезадний размер, ФИП – фракция изменения площади, TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, КДО – конечно-диастолический объем, ИЛС – индекс локальной сократимости, иКДО – индекс конечно-диастолического объема, ФВ – фракция выброса

вались частые ЖЭС, эпизоды неустойчивой ЖТ с морфологией ПБЛНПГ. При ТТЭ обнаружены зоны гипокинеза в базальных и средних нижних и перегородочных, верхушечном нижнем сегментах миокарда ЛЖ без снижения глобальной сократительной функции ЛЖ (см. табл. 1). По данным МРТ сердца (рис. 2) выявлено незначительное расширение полости ПЖ с систолической дисфункцией и нарушением локальной сократимости миокарда ПЖ в виде зон дискинеза и мелких аневризматических выпячиваний боковой и нижней стенок (см. табл. 1). При ОКУ определялся трансмуральный фиброз миокарда боковой и нижней стенок ПЖ, а также линейный субэпикардиальный фиброз боковой и нижней стенок ЛЖ.

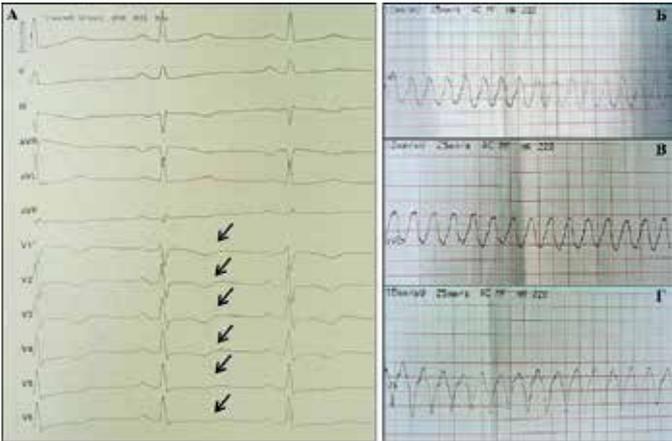


Рисунок 1. ЭКГ-12 пациента Ш. Рисунок 1А. Инверсия зубца Т (указана чёрными стрелками) в грудных (V1-V6) отведениях. Рисунок 1Б-Г. ЭКГ-12 в отведениях I, aVL, V5. Желудочковая тахикардия с ЧСС 214 уд/мин и морфологией ПБЛНПГ

Figure 1. ECG-12 in patient Ш. Figure 1A. T-wave inversion (indicated by black arrows) in V1-V6 leads. Figure 1Б-Г. ECG-12 in leads I, aVL, V5. Ventricular tachycardia with a heart rate 214 beats/min and morphology of left bundle branch block



Рисунок 2. МРТ сердца пациента Ш. Изображения сердца в четырёхкамерной проекции и по короткой оси в конечно-диастолическую фазу (А – кино-изображение; Б, В – ОКУ). Мелкие аневризматические выпячивания боковой стенки ПЖ (А – тонкие белые стрелки). Фиброз миокарда боковой и нижней стенок ПЖ (Б, В – белые головки стрелок), субэпикардиальный фиброз миокарда нижнебоковой стенки ЛЖ (В – красные головки стрелок)

Figure 2. Cardiac magnetic resonance findings in patient Ш. Images of the heart in four-chamber and short axis views, end-diastolic phase (A – cine image; Б, В – late gadolinium enhancement image). Small aneurysmal protrusions of the lateral wall of the right ventricle (A – thin white arrows). Myocardial fibrosis of the lateral and inferior walls of the right ventricle (Б, В – white arrowheads), subepicardial myocardial fibrosis of the inferolateral wall of the left ventricle (В – red arrowheads)

На основании данных МРТ сердца (2 больших критерия для ПЖ и 1 большой критерий для ЛЖ), наличия аритмического компонента (1 большой критерий для ПЖ), аномалий ЭКГ (1 большой критерий для ПЖ и 1 малый критерий для ЛЖ),

отягощенной наследственности (1 малый критерий), пациенту Ш. был установлен диагноз бивентрикулярного варианта АКМП. С учетом риска рецидивирующей ЖТ и ВСС пациенту был имплантирован двухкамерный кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) и назначено лечение метопрололом сукцинатом 50 мг 2 раза в сутки.

По результатам генетического тестирования у пациента в 9 экзоне гена *RKР2* в гетерозиготном состоянии выявлен патогенный вариант V класса с.1912С > Т (p.Gln638*, rs397517012), rs397517012), который приводит к преждевременной остановке синтеза белка плакофилина 2.

Клинический случай №2

Пациент П. – мужчина 32 лет. Поступил в РНПЦ «Кардиология» с диагнозом «идиопатическая пароксизмальная устойчивая ЖТ из ПЖ, частая ЖЭС из ВПЖ, частая предсердная экстрасистолия». В течение последних 10 лет у пациента наблюдались рецидивирующие пресинкопальные и синкопальные состояния, купирующиеся самостоятельно или посредством электроимпульсной терапии (ЭИТ).

На стандартной ЭКГ-12 зарегистрированы характерные аномалии депполяризации (рис. 3). При СМ ЭКГ выявлены частые одиночные и парные правожелудочковые экстрасистолы (см. табл. 1), пароксизмы неустойчивой ЖТ с морфологией ПБЛНПГ, частая предсердная экстрасистолия (ЭИ 2,5%).

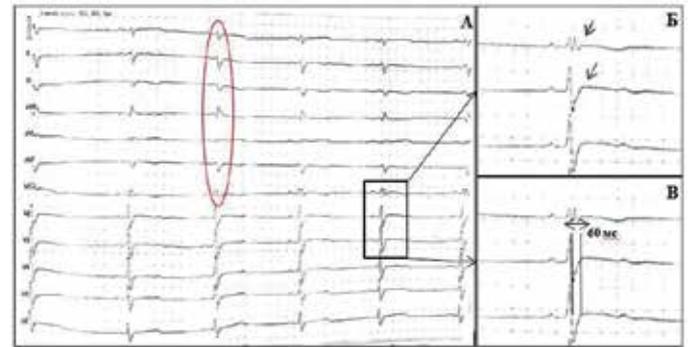


Рисунок 3. ЭКГ-12 пациента П. Рисунок 3А. Низкий вольтаж (<0,5 мВ) комплексов QRS в отведениях от конечностей (I, II, III, aVR, aVL, aVF) – выделены красным эллипсом. Рисунок 3Б. Чёрными стрелками указана эпсилон волна в правых прекардиальных отведениях (V1-V3). Рисунок 3В. ДТА комплекса QRS (60 мс) указана чёрной двусторонней стрелкой

Figure 3. ECG-12 of patient П. Figure 3A. Low voltage (<0,5 mV) QRS complexes in limb leads (I, II, III, aVR, aVL, aVF) are highlighted with a red ellipse. Figure 3Б. Black arrows indicate the epsilon wave in the right precordial leads (V1-V3). Figure 3В. The duration of terminal activation of the QRS complex (60 ms) is indicated by a black double-sided arrow

По данным МРТ сердца (рис. 4) выявлен региональный гипокинез средних боковых сегментов миокарда ЛЖ, обнаружено снижение глобальной и нарушение локальной сократимости миокарда ПЖ в виде регионарного дискинеза перитрикуспидальной зоны и мелких аневризматических выпячиваний свободной стенки и выносящего тракта ПЖ (см. табл. 1). При ОКУ и нативном Т1-картировании определялся фиброз миокарда ПЖ, зоны фиброзно-жирового замещения миокарда боковой и нижней стенок ЛЖ, мелкие фокусы жировой инфильтрации и фиброза миокарда МЖП.

Учитывая данные МРТ сердца (2 больших критерия для ПЖ, 1 большой и 1 малый критерий для ЛЖ), наличие аритмического компонента (1 большой критерий для ПЖ), аномалий ЭКГ (2 малых критерия для ПЖ и 1 малый критерий для ЛЖ),

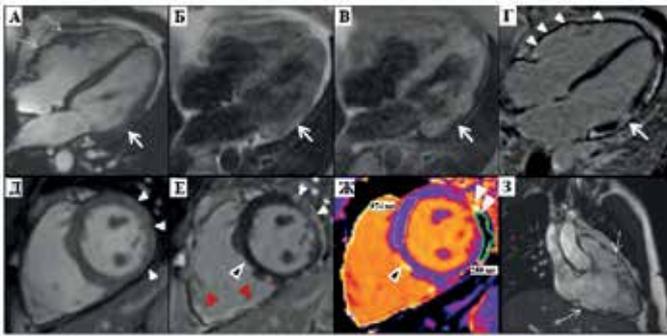


Рисунок 4. МРТ сердца пациента П. Изображения сердца в четырёхкамерной проекции и по короткой оси в конечно-диастолическую фазу (А, Д, З – кино-изображения; Б – TSE; В – Fat-Saturated Turbo Spin Echo (TSE FS); Г, Е – ОКУ, Ж – нативное T1-картирование). Фиброз миокарда ПЖ (Г – белые головки стрелок, Е – красные головки стрелок) и аневризматические выпячивания стенок ПЖ (А, З – тонкие белые стрелки). Фиброзно-жировое замещение миокарда боковой стенки ЛЖ (А-Г – толстые белые стрелки; Д-Ж – белые головки стрелок), фокус фиброза миокарда МЖП (Е, Ж – черные головки стрелок с белым контуром). Участок жировой инфильтрации миокарда боковой стенки ЛЖ с низкими значениями времени нативной T1-релаксации (255 мс) (Ж – зелёный контур), участок неизменённого миокарда МЖП с нормальными значениями времени нативной T1-релаксации (974 мс)

Figure 4. Cardiac magnetic resonance findings in patient P. Images of the heart in four-chamber and short axis views, end-diastolic phase (A, D, Z – cine images; B – TSE; V – (TSE FS); G, E – late gadolinium enhancement images, Ж – native T1-mapping). Fibrosis of the right ventricle myocardium (Г – white arrowheads, E – red arrowheads) and aneurysmal protrusions of the right ventricle walls (A, Z – thin white arrows). Fibrofatty replacement of the left ventricle myocardium in the lateral wall (A-G – thick white arrows; D-Ж – white arrowheads), focal myocardial fibrosis in the interventricular septum (E, Ж – black arrowheads with a white outline). The area of fatty infiltration in the myocardium of the left ventricle lateral wall with low native T1 relaxation times (255 ms) (Ж – green outline), the area of unchanged myocardium of the interventricular septum with normal native T1 relaxation times (974 ms)

отягощенную наследственность (1 малый критерий) пациенту был установлен диагноз бивентрикулярного варианта АКМП, имплантирован ИКД и продолжено назначенное на амбулаторном этапе лечение соталолом 80 мг 2 раза в сутки.

При контроле работы ИКД через 1 месяц у пациента зарегистрированы эпизоды устойчивой ЖТ с ЧСС 190/мин и 245/мин, которые были успешно купированы как с помощью АТР-терапии (1 Burst), так и кардиоверсией (разряд 41J). Регистрация эпизодов ЖТ с различной ЧСС позволяет косвенно предположить различный источник желудочковой эктопии, в том числе и не зарегистрированные ранее на ЭКГ и СМ ЭКГ ЖТ левожелудочкового происхождения.

В результате проведенного генетического исследования у пациента обнаружен патогенный вариант V класса с.1237C > T (p.Arg413*, rs372827156) в 5 экзоне гена PKP2, приводящий к формированию преждевременного стоп-кодона.

Клинический случай №3.

Пациент Р. – мужчина 33 лет поступил в РНПЦ «Кардиология» с диагнозом «идиопатическая частая ЖЭС, неустойчивые пароксизмы ЖТ с рецидивирующими пресинкопальными состояниями». На ЭКГ-12 выявлены характерные аномалии деполяризации и реполяризации (рис. 5).

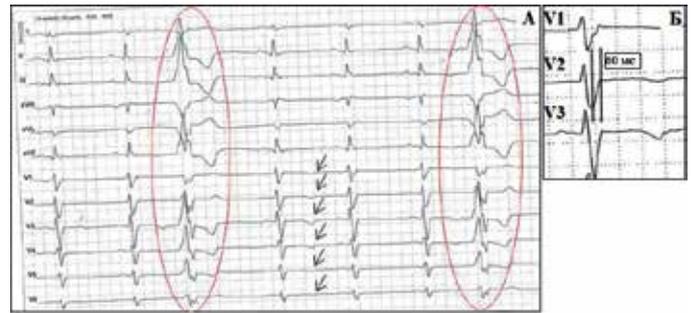


Рисунок 5. ЭКГ-12 пациента Р. Рисунок 5А. Инверсия зубца Т в отведениях V1-V6 (чёрные стрелки); одиночные ЖЭС по типу ПБЛНПГ (красные эллипсы). Рисунок 5Б. Указана задержка терминальной активации (60 мс) комплекса QRS в правых прекардиальных отведениях (V1-V3)

Figure 5. ECG-12 of patient P. Figure 5A. T-wave inversion in leads V1-V6 (black arrows); ventricular extrasistoles with left bundle branch block morphology (red ellipses). Figure 5B. The duration of terminal activation of the QRS complex (60 ms) in the right precordial leads (V1-V3) is indicated

При СМ ЭКГ зарегистрированы частые ЖЭС. На ТТЭ выявлена дилатация и систолическая дисфункция ЛЖ (см. табл. 1). По данным МРТ сердца (рис. 6) определяется умеренное расширение полости и систолическая дисфункция ЛЖ с нарушением локальной сократимости миокарда в виде многочисленных зон гипокинеза (11/16 сегментов ЛЖ), а также снижение глобальной систолической функции и нарушение локальной сократимости миокарда ПЖ в виде зон акинеза и гипокинеза нижней и боковой стенок без расширения полости (см. табл. 1). При ОКУ определяется трансмуральный фиброз миокарда приносящего и выносящего трактов, нижней стенки ПЖ, а также диффузный циркулярный субэпикардиальный фиброз миокарда ЛЖ.

Учитывая данные МРТ сердца (2 больших критерия для ПЖ, 1 большой и 2 малых критерия для ЛЖ), наличие аритмического компонента (1 большой критерий для ПЖ, 1 малый критерий для ЛЖ), аномалий реполяризации (1 большой критерий для ПЖ и 1 малый критерий для ЛЖ), аномалий деполяризации (1 малый критерий для ПЖ) пациенту был установлен диагноз бивентрикулярного варианта АКМП.

При выполнении пациенту эндокардиального электрофизиологического исследования выявлена ЖЭС двух различных морфологий, причём доминирующей являлась ЖЭС в области заднебазальной стенки ЛЖ. Выполнена радиочастотная абляция аритмогенного субстрата. В связи с высоким риском ВСС пациенту также была проведена эндокардиальная имплантация однокамерного ИКД и назначено медикаментозное лечение (метопролола сукцинат по 25 мг 2 раза в сутки).

При генетическом тестировании у пациента выявлен новый вероятно патогенный вариант мутации в виде делеции с.3494delA в гетерозиготном состоянии в 23 экзоне гена DSP, приводящий к сдвигу рамки считывания и формированию преждевременного стоп-кодона p.Lys1165Argfs*10.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанные клинические случаи демонстрируют, что наряду с поражением ПЖ у пациентов с АКМП, наблюдалась различная степень распространенности изменений ЛЖ. Эти результаты согласуются с современной концепцией, согласно которой АКМП является кардиомиопатией, поражающей оба желудочка в преобладающем числе случаев [10]. Данные МРТ сердца с ОКУ демонстрировали у исследованных пациентов морфофункциональный паттерн «гипокинетического, не-

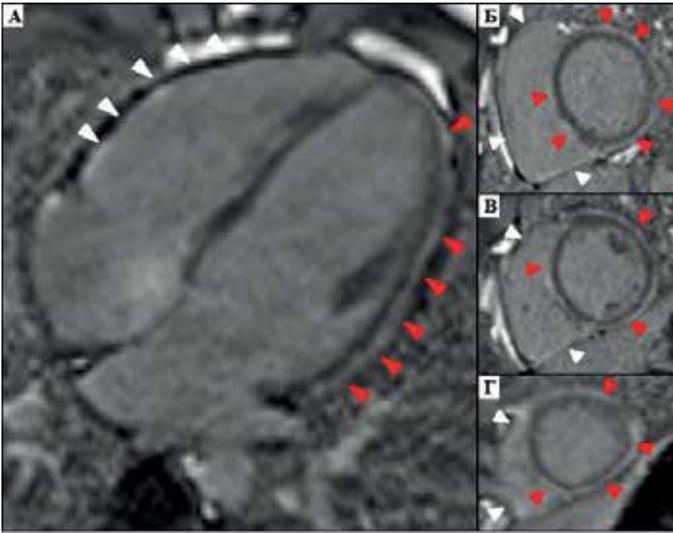


Рисунок 6. МРТ сердца пациента P. Изображения сердца в четырёхкамерной проекции (рис. 6А) и по короткой оси на уровне основания, средних и верхушечных отделов ЛЖ (рис. 6Б-Г) в конечно-диастолическую фазу, серии ОКУ. Фиброз миокарда боковой и нижней стенок ПЖ (белые головки стрелок), циркулярный субэпикардальный фиброз миокарда ЛЖ и МЖП (красные головки стрелок)

Figure 6. Cardiac magnetic resonance findings in patient P. Images of the heart in four-chamber (Fig. 6A) and short axis views at the basal, mid and apical levels of the left ventricle (Fig. 6Б-Г), end-diastolic phase, series of late gadolinium enhancement. Myocardial fibrosis of the lateral and inferior walls of the right ventricle (white arrowheads), circular subepicardial fibrosis of the left ventricle and interventricular septum myocardium (red arrowheads)

дилатированного и фиброзного» ЛЖ, для которого характерна легкая систолическая дисфункция и дилатация ЛЖ, или их отсутствие при наличии фиброзной или фиброзно-жировой инфильтрации миокарда ЛЖ. У трёх исследуемых пациентов объем полости ЛЖ колебался от нормального (ИКДО 69 мл/м²) до умеренно увеличенного (108 мл/м²) (см. табл. 1). Наиболее выраженные изменения ЛЖ наблюдались у пациента 3, носителя мутации в гене *DSP*, который продемонстрировал как наличие систолической дисфункции (ФВ ЛЖ 50% против 57% и 59% у пациентов 1 и 2, соответственно), так и более выраженное фиброзное замещение миокарда ЛЖ (процент фиброза 36,5% против 3,6% и 12,7% у пациентов 1 и 2, соответственно) по сравнению с двумя носителями мутаций в гене *PKP2* (см. табл. 1). У пациента 2 выявлена сопутствующая интрамиокардиальная жировая инфильтрация ЛЖ, которая располагалась преимущественно в зонах, соответствующих фиброзному замещению. Исследуемые пациенты с бивентрикулярным фенотипом АКМП показали типичные паттерны ЭКГ-12, такие как нарушения реполяризации в виде инверсии зубца Т в правых или по всем прекардиальным отведениям; нарушения деполяризации в виде задержки терминальной активации комплекса QRS и эpsilon волны в правых прекардиальных отведениях, низкого вольтажа комплекса QRS в отведениях от конечностей. Эти ЭКГ аномалии отражают замещение массы миокарда желудочков электрически инертной фиброзно-жировой тканью, которая в основном затрагивает приносящий, выносящий отделы и верхушку ПЖ, а также заднебазальную (68%) и переднебоковую (58%) стенки ЛЖ – так называемый «четырёхугольник дисплазии» [2, 3, 10]. Более того, у всех пациентов наблюдались желудочковые аритмии, неустойчивые и устойчивые гемоди-

намически значимые ЖТ, потребовавшие имплантации ИКД с целью вторичной профилактики ВСС.

В результате генотипирования у двух пациентов с бивентрикулярной АКМП выявлены патогенные мутации в гене *PKP2*: с.1912C > T (p.Gln638*, rs397517012), rs397517012) в 9 экзоне, которая приводит к преждевременной остановке синтеза белка плакофилина 2 – у пациента 1 и с.1237C > T (p.Arg413*, rs372827156) в 5 экзоне, приводящая к формированию преждевременного стоп-кодона – у пациента 2. У пациента 3 с более выраженным поражением ЛЖ выявлен новый вероятно патогенный вариант мутации в виде делеции с.3494delA в гетерозиготном состоянии в 23 экзоне гена *DSP*, приводящий к сдвигу рамки считывания и формированию преждевременного стоп-кодона p.Lys1165Argfs*10.

Несмотря на множество проведенных исследований взаимосвязь генотип-фенотип при АКМП до конца не изучена. В обширной работе Casella M. et al. (2020), включившей 101 пациента с АКМП, были проанализированы различные фенотипические варианты данной нозологии и долгосрочный прогноз [11]. В исследовании у пациентов с бивентрикулярным фенотипом АКМП были выявлены мутации в генах *PKP2* (50%), *DSP* (25%) и *DSG2* (25%) и продемонстрировано, что носители неклассических форм АКМП (леводоминантного и бивентрикулярного вариантов) имели худший долгосрочный прогноз в отношении аритмического риска по сравнению с классической АКПЖ. Mattesi G. et al. (2021) опубликовали данные, суммирующие накопленную информацию о генетической основе и ее корреляции с различными фенотипами АКМП [12]. Интересно отметить, что бивентрикулярный фенотип наблюдался у носителей мутаций в таких генах, как *JUP*, *DSG2*, *DSC2*, *TMEM43*, *LMNA*, *DES*, *CTNNA3*, *PLN*, *TTN*, *SCN5A*, *CDH2*, а также *PKP2* и *DSP*, которые были выявлены у пациентов в нашем исследовании.

Отмечено, что у пациентов с мутациями в гене *DSP* в 4 раза выше вероятность ВСС, дисфункции ЛЖ и симптомов сердечной недостаточности по сравнению с носителями мутаций в гене *PKP2*. У обладателей генетических нарушений в генах *PLN*, *DSP*, *DSG2* и *DSC2* также выявлена более высокая частота дисфункции ЛЖ по сравнению с носителями мутаций в гене *PKP2* [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши наблюдения показали, что среди трёх анализируемых пациентов с бивентрикулярным фенотипом АКМП более выраженная систолическая дисфункция и больший процент фиброзного замещения миокарда ЛЖ наблюдались у носителя мутации в гене *DSP* по сравнению с двумя носителями мутаций в гене *PKP2*, у которых была выявлена минимальная или умеренная степень вовлечения ЛЖ. В серии исследуемых случаев патогенные мутации в гене *PKP2* и новая вероятно патогенная мутация в гене *DSP* у пациентов с бивентрикулярной АКМП были ассоциированы с жизнеугрожающими аритмиями с необходимостью имплантации ИКД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Corrado D., Basso C., Judge D.P. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Res.* 2017 Sep 15;121(7):784-802. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309345. PMID: 28912183.
2. Corrado D., van Tintelen P.J., McKenna W.J. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J.* 2020 Apr 7;41(14):1414-1429. doi: 10.1093/eurheartj/ehz669. PMID: 31637441; PMCID: PMC7138528.
3. Corrado D., Perazzolo Marra M., Zorzi A. et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol.* 2020 Nov 15;319:106-114. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.005. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32561223.

4. Cipriani A., Bauce B., De Lazzari M. et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Characterization of Left Ventricular Phenotype and Differential Diagnosis With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2020 Mar 3;9(5):e014628. doi: 10.1161/JAHA.119.014628. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32114891; PMCID: PMC7335583.
5. De Lazzari M., Zorzi A., Cipriani A. et al. Relationship Between Electrocardiographic Findings and Cardiac Magnetic Resonance Phenotypes in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2018 Nov 20;7(22):e009855. doi: 10.1161/JAHA.118.009855. PMID: 30571483; PMCID: PMC6404435.
6. Gandjbakhch E., Redheuil A., Pousset F. et al. Clinical Diagnosis, Imaging, and Genetics of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Aug 14;72(7):784-804. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.065. PMID: 30092956.
7. Bhonsale A., Groeneweg J.A., James C.A. et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J.* 2015 Apr 7;36(14):847-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehu509. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25616645.
8. Kramer C.M., Barkhausen J., Bucciarelli-Ducci C. et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2020 Feb 24;22(1):17. doi: 10.1186/s12968-020-00607-1. PMID: 32089132; PMCID: PMC7038611.
9. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25741868; PMCID: PMC4544753.
10. Corrado D., Basso C. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Heart.* 2021 Jul 13;heartjnl-2020-316944. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316944. Epub ahead of print. PMID: 34257076.
11. Casella M., Gasperetti A., Gaetano F. et al. Long-term follow-up analysis of a highly characterized arrhythmogenic cardiomyopathy cohort with classical and non-classical phenotypes—a real-world assessment of a novel prediction model: does the subtype really matter. *Europace.* 2020 May 1;22(5):797-805. doi: 10.1093/europace/euz352. PMID: 31942607.
12. Mattesi G., Cipriani A., Bauce B. et al. Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy: Genotype-Phenotype Correlations and New Diagnostic Criteria. *J Clin Med.* 2021 May 20;10(10):2212. doi: 10.3390/jcm10102212. PMID: 34065276; PMCID: PMC8160676.
13. Cipriani A., Perazzolo Marra M., Bariani R. et al. Differential diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: phenocopies versus disease variants. *Minerva Med.* 2021 Apr;112(2):269-280. doi: 10.23736/S0026-4806.20.06782-8. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32700864.