

<https://doi.org/10.35336/VA-1269><https://elibrary.ru/OYCDTM>

ВЛИЯНИЕ ГЕНОТИПА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ БИВЕНТРИКУЛЯРНОГО ВАРИАНТА АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

С.М.Комиссарова¹, Н.М.Ринейская¹, А.А.Ефимова¹, Н.Н.Чакова², Т.В.Долматович², С.С.Ниязова²¹ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Республика Беларусь, Минск, ул. Розы Люксембург, д.110Б; ²ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», Республика Беларусь, Минск, ул. Академическая, д.27.

Цель. Изучить влияние генотипа на фенотип пациентов с бивентрикулярным вариантом аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка (АКПЖ).

Материал и методы исследования. Обследовано 9 неродственных пробандов (мужчин 89%, медиана возраста 35 [34; 37]) с бивентрикулярным фенотипом АКПЖ. Клинико-инструментальное обследование включало ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию и магнитно-резонансную томографию сердца с отсроченным контрастным усилением. Диагноз «бивентрикулярный» вариант АКПЖ устанавливался при выявлении ≥ 1 морфофункциональной и/или структурной аномалии как правого желудочка, так и левого желудочка, одновременно по Падуанским критериям 2020 года. Поиск мутаций в кодирующих последовательностях генов, ассоциированных с развитием кардиомиопатий и других наследственных нарушений ритма проводили методом высокопроизводительного секвенирования. Процедуры статистического анализа выполнялись с использованием программы STATISTICA-12.

Результаты. У всех пациентов с бивентрикулярной АКПЖ по данным магнитно-резонансной томографии сердца с поздним контрастным усилением обнаружено различной степени вовлечение левого желудочка, характеризующееся фиброзной или фиброзно-жировой инфильтрацией миокарда, а также региональной или глобальной систолической дисфункцией. При генотипировании у 9 пациентов с бивентрикулярной формой АКПЖ выявлено 10 вариантов нуклеотидной последовательности III-V классов патогенности согласно критериям ACMG (2015) в 4 генах, ассоциированных с АКПЖ (*PKP2*, *DSP*, *DSC2*, *DSG2*). Из них 7 вариантов относились к IV и V классам (*PKP2* - 4 мутации, *DSP* - 2 мутации, *DSG2* - 1 мутация); 3 нуклеотидные замены были вариантами с неопределенной значимостью (VUS, III класс) - 2 в гене *DSC2* и 1 в гене *DSP*. У одного пациента наблюдалось сочетание нуклеотидных вариантов в двух генах: *DSP* и *DSC2*. Выявлено, что мутации в гене *DSP* были ассоциированы с более выраженной систолической дисфункцией и дилатацией левого желудочка по сравнению с носителями мутаций в гене *PKP2*. У пациентов с вариантами III класса патогенности в гене *DSC2* наблюдалось наиболее неблагоприятное клиническое течение заболевания с ранним появлением первой устойчивой желудочковой тахикардией и развитием тяжелой дисфункции и дилатации желудочков сердца, требующей трансплантации сердца, чем у носителей мутаций в других генах.

Выводы. Полученные результаты в когорте пациентов с бивентрикулярной формой АКПЖ демонстрируют определенную связь генотипа с клиническим течением и выраженностью заболевания.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка; бивентрикулярный вариант; МРТ-диагностика; мутация в гене *PKP2*; мутация в гене *DSP*; мутация в гене *DSC2*; мутация в гене *DSG2*

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 17.10.2023 **Исправленная версия получена:** 14.11.2023 **Принята к публикации:** 27.11.2023

Ответственный за переписку: Ринейская Надежда Михайловна, E-mail: nadya.rin@gmail.com

С.М.Комиссарова - ORCID ID 0000-0001-9917-5932, Н.М.Ринейская - ORCID ID 0000-0002-1986-1367, А.А.Ефимова - ORCID ID 0000-0003-2424-6104, Н.Н.Чакова - ORCID ID 0000-0003-4721-9109, Т.В.Долматович - ORCID ID 0000-0001-7562-131X, С.С.Ниязова - ORCID ID 0000-0002-3566-7644

Для цитирования: Комиссарова СМ, Ринейская НМ, Ефимова АА, Чакова НН, Долматович ТВ, Ниязова СС. Влияние генотипа на клиническое течение бивентрикулярного варианта аритмогенной кардиомиопатии. *Вестник аритмологии*. 2024;31(1): 53-62. <https://doi.org/10.35336/VA-1269>.

IMPACT OF GENOTYPE ON CLINICAL COURSE IN BIVENTRICULAR ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY

S.Komissarova¹, N.Rineiska¹, A.Efimova¹, N.Chakova², T.Dolmatovich², S.Niyazova²¹State Institution «Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Belarus, Minsk, 110th Rose Luxemburg str.; ² State Institution «Institute of Genetics and Cytology of Belarus National Academy of Sciences», Belarus, Minsk, 27th Akademicheskaya str.

Aim. To analyze the correlation between genotype and phenotype in patients with biventricular arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC).

Methods. The clinical phenotype of 9 unrelated probands (89 % men, median age 35 [34; 37]) with biventricular ARVC were observed. The clinical and instrumental examination included a 12-lead ECG, 24-hour Holter ECG monitoring, transthoracic echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging with late gadolinium enhancement. Biventricular variant of ARVC was diagnosed according to the 2020 Padua criteria for both right and left ventricles involvement. High-throughput sequencing was utilized to search for mutations in genes linked to the onset of cardiomyopathies and other inherited rhythm disorders. Statistical analysis procedures were performed using the STATISTICA-12 program.

Results. In all patients with biventricular ARVC, according to late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging, left ventricular involvement of varying degrees was detected, characterized by fibrous or fibrofatty infiltration of the myocardium, as well as regional or global systolic dysfunction. Genotyping in 9 patients with biventricular ARVC revealed 10 variants of the nucleotide sequence of III-V classes of pathogenicity according to the criteria of ACMG (2015) in 4 genes associated with ARVC (*PKP2*, *DSP*, *DSC2*, *DSG2*). Of these, 7 variants belonged to classes IV and V (*PKP2* - 4 mutations, *DSP* - 2 mutations, *DSG2* - 1 mutation); 3 nucleotide substitutions were variants with uncertain significance (VUS, class III) - 2 in *DSC2* gene and 1 in *DSP* gene. A combination of nucleotide variants in two genes (*DSP* and *DSC2*) was detected in 1 patient. The findings highlight that mutations in *DSP* gene were associated with more severe systolic dysfunction and left ventricle dilation compared to carriers of mutations in *PKP2* gene. In patients with variants of class III pathogenicity in *DSC2* gene the most adverse clinical course of the disease was observed with the early onset of the first sustained ventricular tachycardia and the development of severe dysfunction and dilation of both ventricles requiring heart transplantation in comparison with carriers of mutations in other genes.

Conclusion. The results obtained in a cohort of patients with biventricular ARVC demonstrate a specific correlation between genotype and clinical course and disease severity as well.

Key words: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; biventricular variant; CMR imaging; mutations in *PKP2*; mutations in *DSP*; mutations in *DSC2*; mutations in *DSG2*

Conflict of interest: none.

Funding: none.

Received: 17.10.2023 **Revision received:** 14.11.2023 **Accepted:** 27.11.2023

Corresponding author: Nadiia M. Rineiska, E-mail: nadya.rin@gmail.com

S.Komissarova - ORCID ID 0000-0001-9917-5932, N.Rineiska - ORCID ID 0000-0002-1986-1367, A.Efimova - ORCID ID 0000-0003-2424-6104, N.Chakova - ORCID ID 0000-0003-4721-9109, T.Dolmatovich - ORCID ID 0000-0001-7562-131X, S.Niyazova - ORCID ID 0000-0002-3566-7644

For citation: Komissarova S, Rineiska N, Efimova A, Chakova N, Dolmatovich T, Niyazova S. Impact of genotype on clinical course in biventricular arrhythmogenic cardiomyopathy. *Journal of Arrhythmology*. 2024;31(1): 53-62. <https://doi.org/10.35336/VA-1269>.

В актуальных рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) по ведению пациентов с кардиомиопатиями 2023 г. произошли изменения в классификации группы состояний, которые включались под общим термином «аритмогенная кардиомиопатия» (АКМП), характеризующихся структурно-функциональными нарушениями миокарда и желудочковой аритмией [1]. Первоначально в клинической практике использовался термин «аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия» (АКПЖ), для верификации которой были приняты модифицированные критерии ITF (Международная целевая группа под руководством F. Marcus и et al 2010 г.) [2]. За последние десять лет был расширен фенотипический спектр данной нозологии с идентификацией бивентрикулярного и лево-доминантного варианта, что привело к использованию термина «аритмогенная кардиомиопатия» вместо «аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка», применяемого ранее [3]. Для диагностики АКМП междисциплинарной рабочей группой международных исследователей и клинических кардиологов

медицинского факультета Университета Падуи были разработаны обновленные критерии, основанные на морфофункциональных и структурных признаках данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) для левого (ЛЖ) и правого желудочков (ПЖ) сердца [4].

Однако в последних рекомендациях ЕОК 2023 эксперты настоятельно рекомендуют придерживаться терминологии «аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка». Согласно этому руководству, термин АКПЖ может быть использован для описания варианта, при котором дилатация полости или/и нарушения локальной сократимости преимущественно ограничены ПЖ, с вовлечением ЛЖ или без него, и могут применяться модифицированные критерии International Task Force 2010 (ITF 2010) [2].

За последние два десятилетия были выявлены патогенные мутации в генах десмосомных белков, ассоциированных с АКПЖ: плакоглобина (*JUP*) [5], плакофилина-2 (*PKP2*) [6], десмоплакина (*DSP*) [7], десмоглеина-2 (*DSG2*) [8], и десмоколлина-2 (*DSC2*) [9]. Предыдущие исследования свидетельствовали о

том, что генотип может влиять на риск развития как жизнеугрожающих тахикардий, так и на развитие сердечной недостаточности [10], однако с учетом изменения концепции заболевания и выделения его фенотипического разнообразия, необходимо уточнение генотип-фенотип взаимосвязей.

Цель исследования: изучить влияние генотипа на фенотип пациентов с бивентрикулярным вариантом АКПЖ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Девяти неродственным пробандам (мужчин 89%, медиана возраста 35 [34; 37]) было проведено клинико-инструментальное обследование, включавшее ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию и МРТ сердца с отсроченным контрастным усилением.

Диагноз АКПЖ устанавливался согласно модифицированным критериям, разработанным междисциплинарной рабочей группой ITF 2010 [2]. Основанием для постановки «определенного» диагноза АКПЖ было наличие 2 больших, 1 большого и 2 малых, или 4 малых критериев из 6 разных категорий (морфофункциональные аномалии желудочков, структурные аномалии миокарда, аномалии деполяризации, аномалии реполяризации, желудочковые аритмии, семейный анамнез / генетика). «Бивентрикулярный» вариант АКПЖ выставлялся при выявлении ≥ 1 морфофункциональной и/или структурной аномалии как ПЖ, так и ЛЖ, одновременно по Падунским критериям 2020 г. [4].

МРТ сердца проводилось на 1,5 Т томографе (Siemens Healthineers, Magnetom Aera, Германия) с использованием ЭКГ-синхронизации. Все исследования выполнялись в соответствии с рекомендованным Обществом сердечно-сосудистого магнитного резонанса (SCMR) 2020 г. протоколом для АКПЖ [11]. Дополнительно с целью тканевых характеристик использовались последовательности нативного и постконтрастного T1-картирования миокарда.

Систолическая дисфункция ЛЖ определялась как фракция выброса (ФВ) ЛЖ $< 50\%$, а тяжелая дисфункция - как ФВ ЛЖ $< 35\%$. Дилатация ЛЖ определялась при конечно-систолическом объеме при МРТ > 214 мл или диастолическом диаметре ЛЖ > 58 мм у мужчин и конечно-диастолическом объеме > 176 мл или диастолическом диаметре > 52 мм у женщин [12]. Выраженная систолическая дисфункция ПЖ определялась как ФВ ПЖ $< 45\%$

Фиброз миокарда оценивался методом отсроченного контрастного усиления с помощью двухмерных сегментированных последовательностей инверсия - восстановление через 10 минут после внутривенного введения контрастного вещества (гадобутрол, 0,15 ммоль/кг массы тела) в 4-камерной, 2-камерной, 3-камерной проекциях, проекции по короткой оси, 3-камерной проекции ПЖ и проекции выносящего тракта ПЖ. Поражение ЛЖ определялось наличием 1 и более из нижеуказанных признаков: (1) снижение глобальной и/или нарушение локальной сократимости миокарда, (2) субэпикардальное или интрамуральное контрастное усиление в одном и более сегментах ЛЖ в области межжелудочковой перегородки и/или свободной стенки ЛЖ (кроме точек соединения межжелудочковой перегородки с желудочками).

Оценка жировой инфильтрации проводилась на T1-взвешенных изображениях в последовательности Turbo Spin Echo, кино-изображениях, постконтрастных сериях отсроченного усиления, а также с помощью нативного T1-картирования миокарда.

Поиск мутаций в кодирующих последовательностях генов, ассоциированных с развитием с сердечно-сосудистой патологии, проводили методом высокопроизводительного секвенирования на генетическом анализаторе MiSeq и NextSeq (Illumina, США). Протокол подготовки образцов осуществляли с использованием панели генов TruSight Cardio Sequencing Kit (Illumina, США). Интерпретация патогенности новых и ранее описанных генетических вариантов осуществлялась согласно рекомендациям Американского общества медицинской генетики 2015 г. [13]. Генотипирование и

Таблица 1.

Результаты генотипирования пациентов с бивентрикулярной аритмогенной кардиомиопатией

№ п/п	КП	Ген	Экзон	Нуклеотидная замена / Rs	Аминокислотная замена	Класс мутации MAF (gnomAD)
1	793с	PKP2	11	c.2014-1G>C rs193922674	-	V 0.00003184
2	707с	PKP2	4	c.1057_1058del	p.Leu353GlyfsTer33	V* 0.00
3	18м	PKP2	9	c.1912C>T / rs397517012	p.Gln638Ter	V 0.000007074
4	17м	PKP2	5	c.1237C>T / rs372827156	p.Arg413Ter	V 0.00001415
5	778с	DSP	23	c.5212C>T / rs794728124	p.Arg1738Ter	V 0.00003187
6	6м	DSP	23	c.3494delA	p.Lys1165Argfs*10	IV-V 0.00
7	4м	DSP	3	c.364 G>T	p.Asp122Tyr	III* 0.00
		DSC2	4	c.394 C>T rs727504578	p.Arg132Cys гомозигота	III-IV 0.00003539
8	801с	DSC2	5	c.488C>A rs758759298	p.Thr163Lys	III 0.00
9	798с	DSG2	3	c.137G>A rs121913008	p.Arg46Gln	IV-V 0.000003560

Примечания: здесь и далее КП - код пациента; * - новые, ранее не описанные мутации; MAF (gnomAD) - частота минорной аллели в базе данных gnomAD.

анонимная публикация результатов проведены с письменного согласия пациента.

Проведенное исследование одобрено локальным этическим комитетом (Протокол № 9 заседания НЭК от 05.07.2022 г.). Всеми пациентами подписано письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Процедуры статистического анализа выполнялись использованием программы STATISTICA-12. Проверка нормальности распределения количественных признаков в отдельных группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Непараметрические количественные показатели представлены медианой и квартилями в виде $Me [LQ; UQ]$. Качественные показатели описаны абсолютными значениями и долями в процентах (n, %). Сравнение двух групп проводилось с помощью t-критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни, медианного критерия. Уровень статистической значимости в исследовании принимался $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе генотипирования 9 пациентов с бивентрикулярной формой АКПЖ (табл. 1) выявлено 10 вариантов нуклеотидной последовательности III-V классов патогенности согласно критериям ACMG (2015) в 4 генах, ассоциированных с АКПЖ (*PKP2*, *DSP*, *DSC2*, *DSG2*). Из них 7 вариантов относились к IV и V классам (*PKP2* - 4 мутации, *DSP* - 2 мутации, *DSG2* - 1 мутация); 3 нуклеотидных замены были вариантами с неопределенной значимостью (III класс) - 2 в гене *DSC2* и 1 в гене *DSP*. У одного пациента наблюдалось соче-

тание нуклеотидных вариантов в двух генах: *DSP* и *DSC2*. В зависимости от результатов генотипирования пробанды были разделены на две группы: 1) пациенты с мутациями в гене *PKP2*; 2) пациенты с мутациями в других десмосомальных генах. Сравнительная характеристика этих групп представлена в табл. 2.

У всех пациентов с мутациями в гене *PKP2* и у 80% второй группы (исключение составил пациент 4м, табл. 3) наблюдали синкопальные состояния и устойчивые гемодинамически значимые ЖТ. У 5 пациентов (1-я группа: 17м, 18м; 2-я группа: 778с, 4м, 801с) установлена семейная форма заболевания, при этом у двух пациентов (коды 17м, 18м) зарегистрирована внезапная сердечная смерть (ВСС) у родственников первой степени родства.

Медиана возраста на момент манифестации заболевания у пациентов с мутациями в гене *PKP2* составила 27 [23; 31] лет, тогда как у пациентов с мутациями в других генах десмосом - 33 [32; 36] года ($p=0,063$). В обеих группах преобладали пациенты мужского пола.

Заболевание манифестировало остановкой сердца с ЭКГ-доказанной фибрилляцией желудочков и успешной реанимацией с последующей имплантацией кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) с целью вторичной профилактики ВСС у двух пациентов (коды 17м и 18м) с нонсенс-мутациями с.1237C>T (p.Arg413*, rs372827156) и с.1912C>T (p.Gln638*, rs397517012) в гене *PKP2*, приводящими к преждевременной остановке синтеза белка плакофилина-2.

Аномалии ЭКГ (инверсия зубца Т в прекардиальных отведениях V1-V6) регистрировали у всех пациентов, независимо от генотипа, низковольтные ЭКГ в стандартных отведениях - у 2 носителей VUS с.394C>T

Таблица 2.

Сравнительная характеристика пациентов с разными генетическими вариантами бивентрикулярной аритмогенной кардиомиопатии

	Пациенты с мутациями в гене <i>PKP2</i> (n=4)	Пациенты с мутациями в других генах (n=5)	P
Возраст манифестации заболевания, лет	27 [23; 31]	33 [32; 36]	0,063
Мужской пол, n (%)	4 (100)	3 (60)	0,193
Семейная форма, n (%)	2 (50)	3 (60)	0,797
Остановка сердца (ЖТ/ФЖ)	2 (50)	2 (40)	0,798
Синкопе, n (%)	4 (100)	4 (80)	0,407
Спонтанная устойчивая ЖТ, n (%)	4 (100)	4 (80)	0,407
Инверсия Т в V1-V6, n (%)	4 (100)	5 (100)	-
Низковольтная ЭКГ, n (%)	0	2 (40)	0,193
Наличие LGE, n (%)	4 (100)	4 (80)	0,407
Дилатация ЛЖ, n (%)	0	4 (80)	0,017
Дилатация ПЖ, n (%)	0	1(20)	0,407
Дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ <50%), n (%)	0	4 (80)	0,017
Дисфункция ПЖ (ФВ ПЖ <45%), n (%)	3 (75)	5 (100)	0,292
Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, n (%)	3 (75)	5 (100)	0,292
Ортопическая трансплантация сердца, n (%)	0	1 (20)	0,407
Летальный исход, n (%)	0	1 (20)	0,407

Примечания: здесь и далее ЖТ/ФЖ - желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков; ЛЖ и ПЖ - левый и правый желудочки; ФВ - фракция выброса.

Таблица 3.

Клинико-инструментальная характеристика пациентов с бивентрикулярной аритмогенной кардиомиопатией

КП	Пол/ГР	ВМС, лет	СФ	СС	ЖТ	ЖЭС за 24 часа, п	ИЗТ V ₁₋₃	МРТ сердца					Эндокардиальное ЭФИ	События и исходы		
								ФВ ЛЖ, %	иКДО ЛЖ, мл/м ²	LGE ЛЖ	Фиброз ЛЖ, %	иКДО ПЖ, мл/м ²			LGE ПЖ	ФВ ПЖ, %
793с	м/1996	26	-	+	+	4000	+	64	88	+	+	4,4	86	+	50	ИКД, ЭШ, РЧА ЖЭС/ЖТ
707с	м/1987	31	-	+	+	613	+	63	62	+	+	4,9	64	-	44	РЧА ЖЭС/ЖТ
18м	м/1977	32	+	+	+	2500-4000	+	57	69	+	+	3,6	107	+	42	ИКД
17м	м/1988	22	+	+	+	2280	+	53	73	+	+	12,7	109	+	40	ИКД
778с	ж/1977	40	+	+	+	14905	+	48	107	+	+	12	83	+	37	ИКД
6м	м/1998	23	-	+	+	17526	+	49	109	+	+	36,5	95	+	41	ИКД, РЧА ЖЭС/ЖТ
4м	м/1988	32	+	-	-	3576	+ [#]	26	110	+	+	23,2	227	+	10	ИКД, ЛО ОТС, ЛИ
801с	ж/1989	33	+	+	+	1953	+ [#]	21	104	-	-	-	95	-	44	ИКД, ОТС
798с	м/1986	36	-	+	+	1079	+	56	85	+	+	8,1	87	-	40	ИКД

Примечания: МРТ - магнитно-резонансная томография; ГР - год рождения; ВМС - возраст манифестации симптомов; СФ - семейная форма; СС - синкопальные состояния; ЖЭС - желудочковая экстрасистолия; ИЗТ - изменения зубца Т электрокардиограммы; ЭФИ - электрофизиологическое исследование; иКДО - индекс конечно-диастолического объема; LGE - late gadolinium enhancement; ПЖТ и МЖТ - полиморфная и мономорфная ЖТ; ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ЭШ - электрический штурм; РЧА - радиочастотная абляция; ЛО - лист ожидания; ОТС - ортотопическая трансплантация сердца; ЛИ - летальный исход; [#] - низковольтные.

(p.Arg132Cys, rs727504578) и с.488C>A (p.Thr163Lys, rs758759298) в гене *DSC2* (коды 4м и 801с). Следует отметить, что миссенс-замена p.Arg132Cys наблюдалась в гомозиготном состоянии. Поскольку данный вариант очень редкий (частота минорного аллеля равна 0,00004) и не обнаружен в гомозиготе в больших популяционных исследованиях, а также у этого пациента имеются другие редкие гомозиготные замены, можно предположить его рождение в близкородственном браке. Кроме варианта в гене *DSC2*, у пациента имелся новый миссенс-вариант с.364G>T (p.Asp122Tyr, rs756013600) в гетерозиготном состоянии в гене *DSP*.

Дилатация ЛЖ (индекс конечно-диастолического объема (иКДО) ЛЖ >107 мл/м²) и его дисфункция (ФВ ЛЖ <50%) выявлена только у пациентов 2-ой группы: у всех носителей мутаций в генах *DSP* и *DSC2*. При этом у пациента с гомозиготной мутацией в гене *DSC2* наблюдалась еще и дилатация ПЖ (иКДО ПЖ >123 мл/м²). Дисфункция ПЖ (ФВ ПЖ <45%) зафиксирована у 89% пациентов независимо от генотипа: у 3 (75%) лиц с мутациями в гене *PKP2* и у всех пациентов 2-й группы. Наличие фиброза миокарда выявлено у всех пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене *PKP2* и *DSP*.

ИКД были имплантированы 3 (75%) пациентам с мутациями в гене *PKP2* и 4 (80%) пациентам с вариантами в других генах, т.е. необходимость в ИКД также не зависела от локализации мутации в генах.

При сравнении клинических проявлений заболевания среди пациентов с мутациями в гене *PKP2* (табл. 3) наиболее тяжелая форма наблюдалась у пациентов 17м и 18м с нонсенс-мутациями p.Arg413* и p.Gln638* в гене *PKP2*. Наряду с манифестацией заболевания остановкой сердца с успешной реанимацией с последующей имплантацией ИКД, в семейном анамнезе обоих пациентов значилась ВСС близких родственников. По данным МРТ сердца дилатации ЛЖ (иКДО ЛЖ 73 мл/м²) и нарушений глобальной (ФВ ЛЖ 53%) сократимости ЛЖ не выявлено. Наблюдался региональный гипокинез средних боковых сегментов миокарда

ЛЖ. ПЖ не расширен (иКДО ПЖ 109 мл/м²). Однако обнаружено снижение глобальной сократимости ПЖ (ФВ 42% и 40% соответственно) и нарушение локальной сократимости миокарда ПЖ в виде регионарного дискинеза перитрикуспидальной зоны и мелких аневризматических выпячиваний свободной стенки и выносящего тракта ПЖ.

У двух пациентов (коды 707с и 793с), также имеющих патогенные варианты в гене *PKP2* (делецию, приводящая к образованию стоп-кодона, - с.1057_1058del (p.Leu353Glyfs*33) и мутацию сайта сплайсинга - с.2014-1G>C, rs193922674), течение заболевания было сравнительно менее тяжелым. По данным МРТ сердца у обоих пациентов определялась нормальная функция ЛЖ и ПЖ, однако выявлены участки субэпикардального накопления контрастного вещества в базальных и средних сегментах ЛЖ и в боковых и средних сегментах ПЖ (рис. 1). У пациента 707с с делецией p.Leu353Glyfs*33 заболевание манифестировало частыми ЖЭС из выходного тракта ПЖ и однократным синкопальным состоянием. При проведении эндокардиального электрофизиологического исследования (ЭЭФИ) индуцирована мономорфная желудочковая тахикардия (ЖТ) и выполнена радиочастотная абляция (РЧА) ЖТ. У второго пациента (код 793с), с мутацией сайта сплайсинга - с.2014-1G>C, rs193922674), дебют заболевания приходился на возраст 26 лет. Основными клиническими проявлениями были устойчивые пароксизмы мономорфной ЖТ (рис. 2) с синкопальными состояниями, требующие госпитализации. С целью первичной профилактики ВСС, пациенту был имплантирован ИКД, на фоне многократных мотивированных срабатываний которого произошел электрический шторм. Было принято решение провести ЭЭФИ с РЧА ЖТ с целью устранения симптомов и облегчения состояния пациента.

У 2 пациентов (коды 6м и 778с) с патогенными мутациями, приводящими к преждевременной остановке синтеза белка, в гене *DSP* по сравнению с носителями вариантов в других генах доминировало пора-

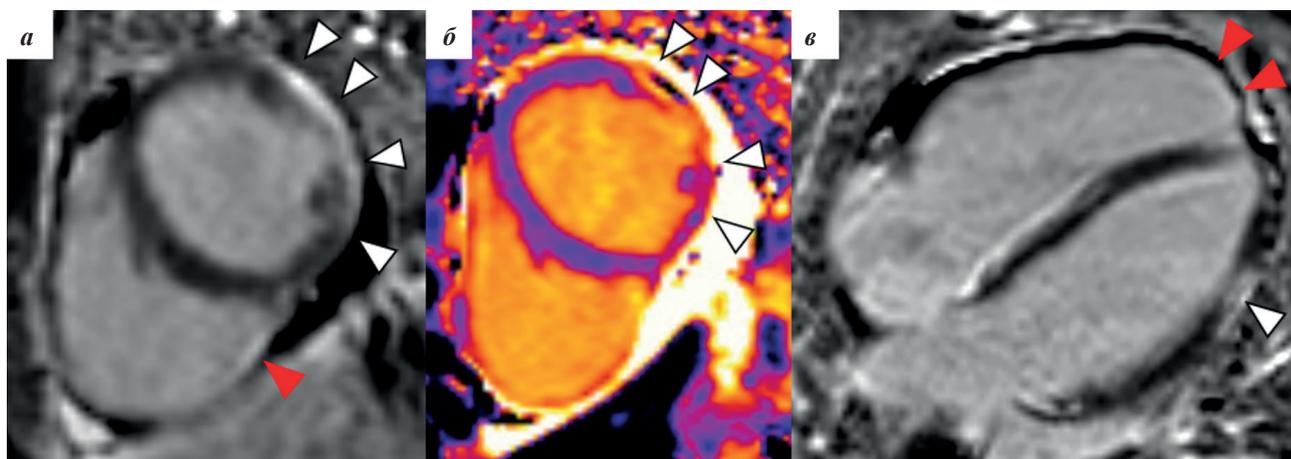


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография сердца пациента 793с. с изображениями сердца в последовательности отсроченного контрастного усиления: конечно-диастолическая фаза, в проекции по короткой оси (а), нативное T1-картирование (б) и в четырехкамерной проекции (в); участки субэпикардального и трансмурального фиброзно-жирового замещения миокарда боковой стенки левого желудочка (белые головки стрелок), участки фиброза миокарда нижней стенки и верхушки правого желудочка (красные головки стрелок).

жение ЛЖ. Так, у пациента (код бм) с новой делецией с.3494delA (p.Lys1165Argfs*10) в гене *DSP* по данным МРТ сердца определена дилатация ЛЖ (иКДО ЛЖ 109 мл/м²), систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ 49%), тогда как дилатация ПЖ (КДО ПЖ 95 мл) и выраженная систолическая дисфункция ПЖ (ФВ ПЖ 41%) отсутствовали. Выявлено обширное субэпикардальное накопление контрастного вещества в боковых и средних сегментах ЛЖ и трансмуральное накопление в базальном и среднем сегментах ПЖ. У 40-летней пациентки (код 778с) с нонсенс-мутацией с.5212C>T (p.Arg1738*, rs794728124) в гене *DSP* не обнаружено выраженной дилатации ЛЖ и ПЖ, однако определена дисфункция ПЖ (ФВ ПЖ 37%) и субэпикардальное накопление контрастного вещества по задней стенке ПЖ. При отсутствии выраженной систолической дисфункции ЛЖ наблюдалось субэпикардальное накопление контрастного вещества по нижней стенке ЛЖ и трансмуральное накопление в базальном сегменте передне-боковой стенки ЛЖ. Наличие внутримиекардиальной жировой инфильтрация, прилегающей к фиброзу миокарда выявлено в этих же сегментах.

У обоих пациентов заболевание манифестировало аритмическими событиями: у пациентки 778с с нонсенс-мутацией - остановкой сердца из-за развития ЖТ/ФЖ с успешной реанимацией и последующей имплантацией ИКД с целью вторичной профилактики ВСС; у пациента бм с делецией - развитием устойчивых пароксизмов ЖТ с синкопальными состояниями, требующих имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС. На фоне многократных мотивированных срабатываний ИКД у бм произошел электрический шторм и было проведено ЭЭФИ с РЧА ЖТ с целью устранения симптомов.

У 2 пациентов (коды 4м и 801с) с вариантами VUS в гене *DSC2* и инверсией зубца Т в прекардиальных отведениях V1-V6 (рис. 3) в сравнении с другими пациентами с диагнозом АКПЖ наблюдалось наиболее тяжелое течение заболевания, характеризующееся развитием жизнеугрожающих аритмий, требующих имплантации ИКД и последующим прогрессированием СН, требующим ортотопической трансплантации сердца (ОТС). Так, пациентка 801с с заменой p.Thr163Lys в гене *DSC2* была реанимирована после остановки сердца, вызванной эпизодом устойчивой ЖТ/ФЖ, с последующей имплантацией ИКД в возрасте 33 года. По данным МРТ сердца выявлена выраженная систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ 21%), дилатация ЛЖ (иКДО ЛЖ 104 мл/м²) и незначительная систолическая дисфункция ПЖ (ФВ ПЖ 44%). Выявлено обширное субэпикардальное накопление контрастного вещества по нижней стенке ЛЖ и в базальном сегменте передне-боковой стенки ЛЖ (рис. 4).

Ввиду прогрессирования ХСН, требующей постоянной инотропной поддержки, пациентке была проведена ОТС в возрасте 34 года. У 32-летнего пациента 4м с гомозиготным вариантом в гене *DSC2* и дополнительной заменой в гене *DSP* на момент госпитализации клиническая картина была представлена симптомами СН III функционального класса по NYHA. Из анамнеза известно, что в возрасте 27 лет ему был имплантирован ИКД с целью первичной профилактики ВСС. По данным МРТ сердца определена выраженная дилатация ЛЖ и ПЖ (КДО ЛЖ 217 мл, КДО ПЖ 448 мл) и систолическая дисфункция обоих желудочков (ФВ ЛЖ 26%, ФВ ПЖ 10%); трансмуральное накопление контрастного вещества в ЛЖ и ПЖ. Ввиду частых госпитализаций по причине

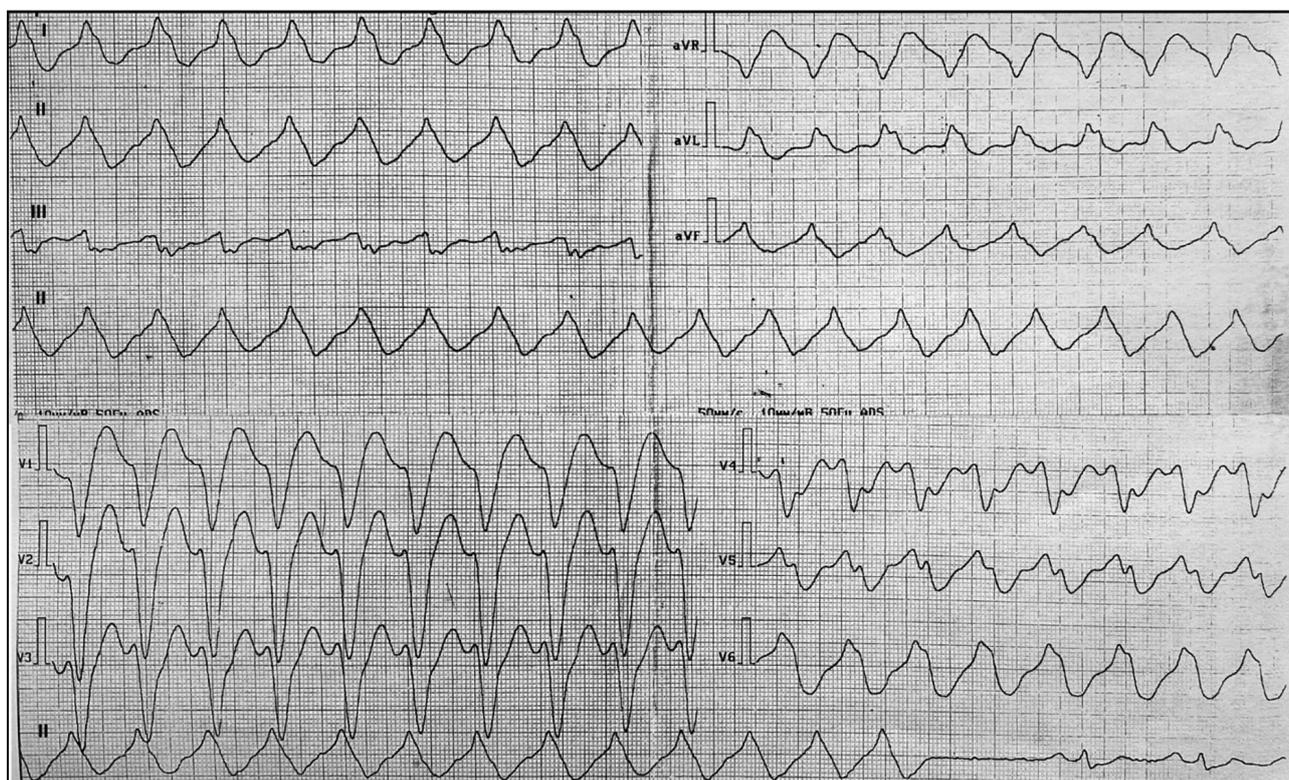


Рис. 2. ЭКГ-12 пациента 793с.: устойчивая желудочковая тахикардия с ЧСС 200 уд/мин, с морфологией полной блокады левой ножки пучка Гиса с восстановлением синусового ритма.

прогрессирования СН, требующей инотропной поддержки, было принято решение о проведении ОТС. Пациент был внесен в лист ожидания, однако через 1 месяц случился летальный исход.

У 36-летнего пациента 798с патогенной мутацией с.137G>A (р.Arg46Gln, rs121913008) в гене *DSG2* заболевание манифестировало частой ЖЭС и многократными эпизодами неустойчивой ЖТ. На ЭКГ была зарегистрирована инверсия зубца Т в отведениях V1-V3. По данным МРТ сердца была выявлена систолическая дисфункция ПЖ (ФВ ПЖ 40%), дилатации желудочков сердца не отмечено. Было принято решение провести ЭЭФИ, в ходе которого была индуцирована полиморфная ЖТ. Пациенту был имплантирован ИКД с целью вторичной профилактики ВСС.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данном исследовании мы охарактеризовали клиническое течение, развитие неблагоприятных событий и исходов, провели анализ фенотипических проявлений в зависимости от генотипа у пациентов с бивентрикулярной формой АКПЖ. Показано, что такие пациенты подвержены высокому риску остановки сердца, устойчивой ЖТ и развитию сердечной недостаточности. В нашем наблюдении пациенты с генотипом *DSP* и *DSC2* имели более тяжелое клиническое течение заболевания с неблагоприятным исходом, чем пациенты с генотипом *PKP2*, что согласуется с наблюдениями в других когортных исследованиях [9, 14].



Рис. 3. Низкоамплитудная ЭКГ-12 пациента 4м: инверсия зубца Т в отведениях V1-V6.

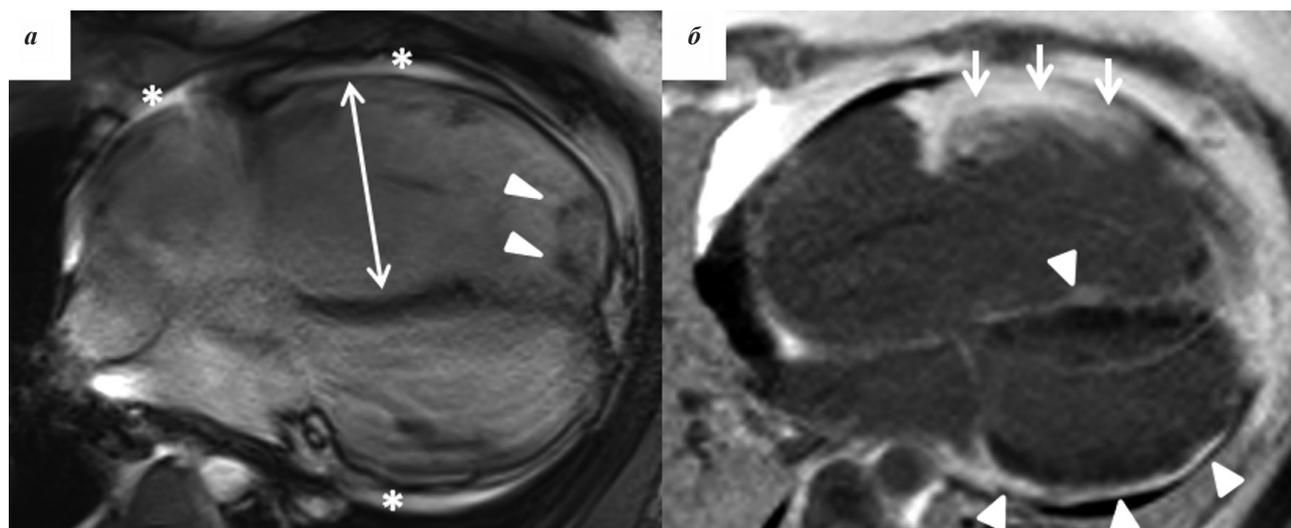


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография сердца пациента 4м: изображения сердца в четырёхкамерной проекции в конечно-диастолическую фазу. Кино-изображение (а): выраженное расширение полости правого желудочка (тонкая белая стрелка), тромб в полости правого желудочка (белые головки стрелок), выпот в полости перикарда (белые звездочки). Отсроченное контрастное усиление (б): трансмуральный фиброз миокарда боковой стенки правого желудочка (белые стрелки), субэпикардальный фиброз миокарда боковой стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки (белые головки стрелок).

Показано, что носители патогенных нонсенс-мутаций p.Arg413*, p.Gln638* и делеции p.Leu353Glyfs*33, приводящих к преждевременному появлению стоп-кодона в гене *PKP2*, были ассоциированы с более ранним развитием жизнеугрожающих желудочковых аритмий с необходимостью имплантации ИКД. У носителей делеций p.Lys1165Argfs*10 и p.Arg1738* в гене *DSP*, приводящим к преждевременной остановке синтеза белка, преобладала более выраженная дисфункция и дилатация ЛЖ по сравнению с носителями мутаций в гене *PKP2*. У пациентов с вариантами III класса патогенности (VUS) в гене *DSC2* наблюдалось наиболее неблагоприятное клиническое течение заболевания с ранним появлением первой устойчивой ЖТ и большей вероятностью развития ЖТ/ФЖ и увеличением риска развития тяжелой дисфункции ЛЖ и СН, требующей ОТС, чем у носителей мутаций в других генах. Следует отметить, что у одного из пациентов вариант в гене *DSC2* был в гомозиготном состоянии, и, в дополнение к этому, у пациента имелась новая замена, патогенная по предикторам *in silico*, в гене *DSP*, что могло усугублять фенотипические проявления заболевания.

У наблюдаемых нами пациентов с бивентрикулярным вариантом АКПЖ снижение ФВ ЛЖ <35% и дисфункция правого желудочка были ассоциированы с высоким риском устойчивой ЖТ. С другой стороны, среди пациентов с ФВ ЛЖ >50% у 5 из 9 пациентов была устойчивая ЖТ, требовавшая имплантации ИКД независимо от генотипа. В целом, стратификация риска ВСС среди пациентов с бивентрикулярным вариантом АКПЖ остается неуточненной и требует доработки.

При бивентрикулярной АКПЖ поражены оба желудочка сердца с развитием систолической дисфункции и дилатацией желудочков, что сопровождается развитием сердечной недостаточности прогрессирующего характера, требующей ОТС. В нашем наблюдении носители генотипов *DSP*, *DSC2* были связаны с прогрессирующим СН в молодом возрасте.

Наконец, результаты нашего наблюдения показывают, что модифицированные критерии ITF 2010 [2] не позволяют диагностировать бивентрикулярную форму АКПЖ, так как нет разработанных критериев для ЛЖ. В этом случае более диагностически точные Падуанские критерии 2020 г. [4], включающие морфофункциональные изменения обоих желудочков. Следовательно, не рекомендуется полагаться исключительно на критерии ITF 2010 при диагностике бивентрикулярной АКПЖ.

Варианты в генах *LMNA* и *FLNC_{LOF}* также, как и десмосомные гены, были признаны потенциальной причиной бивентрикулярной формы АКПЖ и ассоциированы с систолической дисфункцией ЛЖ и обширным субэпикардальным фиброзом миокарда (своеобразный «кольцевидный» паттерн), предрасполагающим к жизнеугрожающим аритмиям и ВСС, а также прогрессирующим нарушением проводимости при мутациях в гене *LMNA* [15, 16].

Представленные результаты подчеркивают важность генетического тестирования не только для пациентов с подозрением на АКПЖ, но также для случаев с бивентрикулярным поражением желудочков сердца, частыми желудочковыми аритмиями и развитием симптомов СН в молодом возрасте.

Таким образом, бивентрикулярная форма АКПЖ представляет собой заболевание с широкой выраженностью клинических проявлений, варьирующееся от практически бессимптомных пациентов до тяжелых случаев с летальным исходом в результате ВСС или развитием сердечной недостаточности, требующей трансплантации сердца или имплантации ИКД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты в когорте пациентов с бивентрикулярной формой АКПЖ демонстрируют определенную связь генотипа с клиническим течением и выраженностью заболевания. Показано, что критерии ITF 2010 имеют ограниченную диагностическую ценность для бивентрикулярного варианта АКПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

- Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *European Heart Journal*. 2023;44(37): 3503-3626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>.
- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *European Heart Journal*. 2010;31(7): 806-814. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq025>.
- Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *European Heart Journal*. 2020;41(14): 1414-1429. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz669>.
- Corrado D, Perazzolo Marra M, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *International Journal of Cardiology*. 2020;319: 106-114. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.005>.
- 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;355(9221): 2119-2124. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02379-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02379-5).
- Gerull B, Heuser A, Wichter T, et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nature Genetics*. 2004;36(11): 1162-1164. <https://doi.org/10.1038/ng1461>.
- Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, et al. Mutation in Human Desmoplakin Domain Binding to Plakoglobin Causes a Dominant Form of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *American Journal of Human Genetics*. 2002;71(5): 1200-1206.
- Awad MM, Dalal D, Cho E, et al. DSG2 mutations contribute to arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *American Journal of Human Genetics*. 2006;79(1): 136-142. <https://doi.org/10.1086/504393>.
- Syrris P, Ward D, Evans A, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mu-

- tations in the desmosomal gene desmocollin-2. *American Journal of Human Genetics*. 2006;79(5): 978-984. <https://doi.org/10.1086/509122>.
10. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *European Heart Journal*. 2015;36(14): 847-855. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu509>.
11. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2020;22(1): 17. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00607-1>.
12. Kawel-Boehm N, Hetzel SJ, Ambale-Venkatesh B, et al. Reference ranges ('normal values') for cardiovascular magnetic resonance (CMR) in adults and children: 2020 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2020;22(1): 87. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00683-3>.
13. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. 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. *Genetics in Medicine*. 2015;17(5): 405-424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
14. Reza N, de Feria A, Chowns JL, et al. Cardiovascular Characteristics of Patients with Genetic Variation in Desmoplakin (DSP). *Cardiogenetics*. 2022;12(1): 24-36. <https://doi.org/10.3390/cardiogenetics12010003>.
15. Miller DT, Lee K, Chung WK, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*. 2021;23(8): 1381-1390. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01172-3>.
16. Carruth ED, Qureshi M, Alsaid A, et al. Loss-of-Function FLNC Variants Are Associated With Arrhythmogenic Cardiomyopathy Phenotypes When Identified Through Exome Sequencing of a General Clinical Population. *Circulation*. *Genomic and Precision Medicine*. 2022;15(4): e003645. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.121.003645>.