

М.А.Федяков¹, О.Е.Велеслава⁴, О.С.Глотов^{1,3},
С.В.Апалько¹, А.М.Сарана^{1,2}, С.Г.Щербак^{1,2}

АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ/ДИСПЛАЗИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА: КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

¹СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», ²СПбГУ, ³Институт трансляционной биомедицины СПбГУ,
⁴Северо-западный центр диагностики и лечения аритмий СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

Рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка, характер ее клинического течения, необходимость профилактики внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка, внезапная сердечная смерть, фиброзно-жировое замещение, желудочковые тахикардии, секвенирование нового поколения, интерпретация данных секвенирования.

The problems of etiology, pathogeny, diagnosis, and treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia are considered, as well as its clinical course and a need for prevention of sudden cardiac death.

Key words: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia, sudden cardiac death, fibro-fatty replacement, ventricular tachycardia, next generation sequencing, sequencing data interpretation.

Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка (АКДПЖ) - это преимущественно генетически обусловленная и передающаяся по наследству болезнь сердечной мышцы, которая характеризуется прогрессирующей фиброзно-жировой дисплазией миокарда правого желудочка (ПЖ), предрасположенностью к желудочковым тахикардиям и высокой вероятностью внезапной сердечной смерти (ВСС) в молодом возрасте [24, 33, 54, 80].

Тип наследования при АКДПЖ - аутосомно-доминантный и спорадический. Семейные случаи встречаются в 30-50% случаев АКДПЖ с варьирующей экспрессивностью и неполной, возраст-зависимой пенетрантностью [11, 15, 12, 40]. Кроме того, отмечены случаи аутосомно-рецессивного типа наследования. Описаны несколько синдромов. Так, синдром Карвахаль связан с гомозиготными мутациями в гене DSP и проявляется клинической триадой: дилатационная кардиомиопатия, ладонно-подошвенная кератодермия и шерстистые волосы [19, 59]. Синдром Наксос характеризуется сходной клинической картиной и связан с гомозиготными мутациями в гене JUP [56, 64].

Болезнь встречается примерно в 3 раза чаще у мужчин, чем у женщин, и является одной из основных причин ВСС у молодых людей и спортсменов [2, 3, 10, 44]. Возраст манифестации болезни расположен между второй и четвертой декадой жизни больного. Средний возраст постановки диагноза - 31 год (± 13 ; 4-64 года) [58]. АКДПЖ обнаруживается у 4-22% спортсменов с ВСС [23]. На основании этого было предположено, что интенсивные тренировки могут вызвать развитие АКДПЖ даже при отсутствии мутаций в генах, ассоциированных с заболеванием [48]. Кроме того, АКДПЖ является причиной ВСС у 5-20% людей до 35 лет [77].

Годовая смертность пациентов с АКДПЖ составляет от 1% до 2,3% [39, 43]. Медиана смерти приходится на 54 года (± 19 лет) [39]. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) больным АКДПЖ

существенно улучшает прогноз и уменьшает риск ВСС (0,6% - у пациентов с ИКД, 16% - без ИКД) [39].

Частота заболевания по разным данным и в разных популяциях оценивается от 1/1000 до 1/10000 человек [12, 50, 60, 62, 67, 84, 88]. Например, в регионе Венето (Италия) на основании многолетних наблюдений частота АКДПЖ составила от 1/2000 до 1/5000 [58]. В популяции северной Италии было отмечено, что АКДПЖ является второй по частоте (13%) причиной ВСС в молодом возрасте [78, 79]. Для популяций ЮАР, Нидерландов и Финляндии отмечено наличие эффекта основателя [50, 84, 88]. В популяциях Дании и Греции/Кипра чаще встречаются мутации в гене JUP и аутосомно-рецессивные типы АКДПЖ [8, 21]. Популяционные исследования, оценивающие частоту мутаций в генах, ассоциированных с АКДПЖ, проводились в ряде стран Западной Европы и Китае. В Российской Федерации на данный момент подобных исследований не проводилось, сведения о частоте заболевания и распространенности мутаций отсутствуют.

Дефекты межклеточных взаимодействий - одна из причин, приводящая к развитию АКДПЖ. Межклеточные взаимодействия чрезвычайно важны для нормальной работы сердца. Механическая и электрическая активность должны быть четко синхронизированы, чтобы работа отдельных кардиомиоцитов преобразовывалась в насосную функцию сердца. Структурная и функциональная целостность миокарда обеспечивается десмосомами, адгезионными контактами (adherens junctions) и щелевыми контактами (gap junctions), которые локализованы во вставочных дисках соседних кардиомиоцитов.

Десмосомы важны для нормального функционирования щелевых контактов, которые состоят из белковых каналов (коннексонов). Через щелевые контакты могут непосредственно передаваться от клетки к клетке электрические сигналы (потенциалы действия), а также малые молекулы. В сердце щелевые контак-

ты соединяют кардиомиоциты для обеспечения синхронности сокращения всех клеток одного отдела. У пациентов с АКДПЖ в гистологически и структурно интактных тканях сердца обнаружено уменьшение количества и размеров щелевых соединений, снижена экспрессия коннексина 43 в промежуточных дисках [31, 45]. На основании вышеперечисленного было сделано предположение, что дефектные десмосомы не могут выдержать постоянного механического напряжения в сокращающихся кардиомиоцитах, что приводит к нарушению сердечной функции и гибели клеток [42].

Правый желудочек (ПЖ) особенно уязвим при нарушении клеточной адгезии вследствие своих тонких стенок и высокой растяжимости. При этом мутации, приводящие к обрыванию цепи С-конца белков десмосом, могут стать причиной доминантного заболевания с преимущественным вовлечением ЛЖ из-за нарушения связывания промежуточных филаментов (чаще при мутациях в гене десмоплакина) [70].

Также существует гипотеза о том, что нарушение сборки десмосом приводит к высвобождению и проникновению в ядро плакоглобина, который является конкурентом бета-катенина и подавляет сигнальные пути Wnt/b-catenin и Tcf/Lef1. Это приводит к увеличению экспрессии генов, отвечающих за адипо- и фиброгенез, что ведет к транскрипционному смещению миогенеза на адипогенез [35].

Другим путем, приводящим к АКДПЖ, считается нарушение кальциевого гомеостаза при мутациях в гене RYR2. Продукт данного гена играет важную роль в высвобождении ионов кальция из саркоплазматического ретикула и регуляции цикла возбуждение/сокращение. Нарушения в вышеуказанных процессах могут приводить к развитию аритмий, некрозу клеток и провоцировать фиброзно-жировое перерождение миокарда [67].

Начало болезни в подростковом возрасте, возможно, связано с завершением созревания вставочных дисков сердечной мышцы, либо для развития поражения требуется превысить определенный порог нагрузки на межклеточные соединения [87]. Белки десмосом экспрессируются не только в миокарде, но и в эпидермисе кожи, что отражено наличием кардиокутанных синдромов - Наксос и Карвахаль. При этом частота присутствия и проявления кожных симптомов у больных АКДПЖ мало изучены.

Гистологически АКДПЖ характеризуется постепенным прогрессирующим фиброзно-жировым замещением миокарда ПЖ. Однако АКДПЖ не может быть отнесена к изолированной патологии ПЖ, достаточно часто встречаются случаи с вовлечением в процесс миокард левого желудочка (ЛЖ) [25, 26]. В случаях АКДПЖ часто обнаруживается сочетание фиброзно-жирового замещения миокарда с текущим миокардитом (до 75% случаев при аутопсии) [77]. Существует мнение, что часть случаев ВСС, которые отнесли к миокардиту, на самом

деле связана со скрытой стадией АКДПЖ, до развития фиброзно-жирового замещения миокарда. Нарушения ритма могут начинаться до развития гистологических изменений в ткани миокарда [78]. Спорным вопросом остается вклад в патогенез АКДПЖ вирусной инфекции (группа кардиотропных вирусов) [17, 18]. Существует и другая точка зрения: пациенты с АКДПЖ склонны к возникновению инфекционных миокардитов. Вероятно, вирусная инфекция может являться триггером начала заболевания [5].

Существует два морфологических варианта АКДПЖ: жировое и фиброзно-жировое замещение миокарда. Жировые формы характеризуются почти полным замещением миокарда жировой тканью без истончения стенки, а процесс происходит исключительно в ПЖ [82]. Фиброзно-жировой вариант связан со значительным истончением стенки ПЖ, его дилатацией, формированием аневризм и вовлечением в процесс миокарда ЛЖ. Для фиброзно-жирового варианта характерно также наличие локального миокардита. Аневризмы ПЖ обладают при АКДПЖ типичной локализацией: существует так называемый «треугольник дисплазии», включающий верхушку ПЖ, приточный отдел и ниже-диафрагмальную часть под задней створкой трикуспидального клапана [54]. По локализации поражения выделяют три формы АКДПЖ: преимущественно правожелудочковую, преимущественно левожелудочковую, а также бивентрикулярную. На основании этого некоторые авторы предлагают использование более широкого определения - аритмогенная кардиомиопатия [51].

СТРОЕНИЕ ДЕСМОСОМ

Десмосомы - симметричные белковые комплексы (рис. 1). Особенно ими богат эпидермис, также они присутствуют в миокарде, дендритных клетках лимфатических узлов и тканях менингеальных оболочек мозга. Их основное местоположение обусловлено глав-

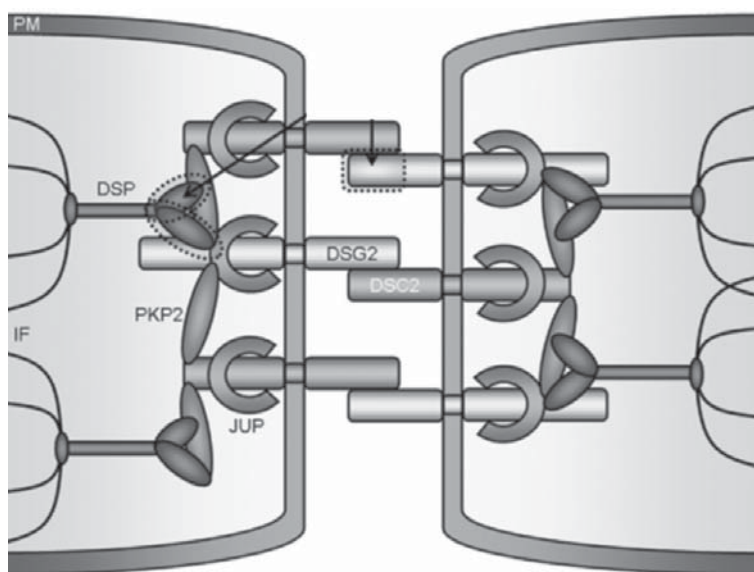


Рис. 1. Схема строения десмосомы, где PM - плазматическая мембрана, DSP - десмоплакин, IF - промежуточные филаменты, PKP2 - плакофиллин 2, JUP - плакоглобин, DSG2 - десмоглеин 2, DSC2 - десмоколлин 2 [46].

ной функцией - укрепление тканей, подвергающихся выраженному механическому напряжению. Помимо адгезивных и стабилизирующих функций десмосомы играют важную роль в процессах тканевого морфогенеза в течение эмбрионального развития, а также при заживлении ран.

Существуют 3 типа десмосом - точечные, опоясывающие и гемидесмосомы. Морфологически точечная десмосома имеет форму диска диаметром от 100 до 400 нм и толщиной в 70-80 нм. Она представлена двумя симметричными «интрацитоплазматическими» пластинами, относящимися к двум примыкающим клеткам, и десмоглеер (стержнем). Десмоглея толщиной 30 нм, расположенная между двумя десмосомальными пластинами, является электронно-плотной областью клеточной адгезии, проходящей через межклеточное пространство. Десмосомальная пластина, являющаяся в целом также электронно-плотной областью, толщиной 14-20 нм включает в себя наружную, более плотную и внутреннюю, менее плотную части. Эти части десмосомальных пластин соединены между собой «промежуточными филаментами» или сетью тонких волокон, формирующих цитоскелет клетки. Речь идет о таких белках, как цитокератины в эпителии, десмин в миокарде, виментин в соединительнотканых образованиях. Пучки волокон цитоскелета не пересекают клеточную мембрану, а сосредотачиваются в наружной ее части - зоне сателлита, формируя выступы. Структура и строение десмосом высоко консервативны среди позвоночных [36, 74].

Десмосомы состоят из белков 3-х суперсемейств: десмосомальных кадгеринов, плакинов и белков семейства Армадилло. Десмосомальные кадгерины формируют десмоглею. Они относятся к гликозилированным трансмембранным протеинам и представлены десмоглеинами и десмоколлинами. Десмосомальные пластины, которые являются внутрицитоплазматической частью десмосом, формируются негликозилированными протеинами и состоят из протеинов семейств плакинов и Армадилло.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ

В настоящий момент в каталоге наследственных болезней OMIM (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) выделяют 12 локусов, связанных с развитием АКДПЖ: 107970 (ARVD1); 600996 (ARVD2); 602086 (ARVD3); 602087 (ARVD4); 604400 (ARVD5); 604401 (ARVD6); 607450 (ARVD8); 609040 (ARVD9); 610193 (ARVD10); 610476 (ARVD11); 611528 (ARVD12); 615616 (ARVD13). Среди них выделяют мутации в десминовых генах: десмин (DES), 2q35; титин (TTN), 2q31.2. Также мутации обнаруживаются в генах ядерной ламина - ламин А/С (LMNA), 1q22, генах десмосом - десмоколлин 2 (DSC2), 18q12.1; десмоглеин 2 (DSG2), 18q12.1; десмоплакин (DSP), 6p24.3; плакоглобин (JUP), 17q21.2; плакофиллин 2 (PKP2), 12p11, генах кальций-натриевых обменников - фосфоламбан (PLN), 6q22.31; рецептор рианоина 2 (RYR2), 1q43 и других генах - альфа-Т-катенин (CTNNA3), 10q21.3, трансформирующий фактор роста b3 (TGFB3), 14q24.3,

трансмембранный протеин 43 (TMEM43), 3p25.1 [9, 37, 63, 66, 73, 76].

На сервере www.arvcdatabase.info представлена база данных мутаций в 12 генах (PKP2, DSP, DSC2, DSG2, JUP, TGFB3, TMEM43, LMNA, DES, TTN, PLN, CTNNA3), ассоциированных с развитием АКДПЖ. На текущий момент база насчитывает более 1400 уникальных мутаций и более чем 160 публикаций, из них 411 вариантов описаны как патогенные, клиническая значимость для остальных (около 1000) до сих пор не выяснена. База содержит данные о 914 мутациях в генах десмосом, 362 из которых - патогенные. Представлено 150 инсерций/делеций, 172 интронные мутации, 725 миссенс, 92 нонсенс, 64 сайтов сплайсинга, 185 синонимичных варианта и 38 в нетранслируемых регионах. Наиболее частый ген - PKP2, который содержит 41,6% всех патогенных вариантов. Далее по частоте выявленных мутаций идет DSP (21,2%), DSG2 (12,2%), DSC2 (9,7%) и JUP (3,6%). Мутаций в экстрадесмосомных генах - 512, из них 49 описаны как патогенные: 2 в TGFB3 (0,4% из всех экстрадесмосомных вариантов), 3 в TMEM43 (0,6%), 16 в LMNA (3%), 4 в PLN (0,8%), 12 в DES (2,3%), 10 в TTN (2%), и 2 в CTNNA3 (0,4%). Только 372 из 411 мутаций, описанных как патогенные, были найдены у больных АКДПЖ. 348 из них локализованы в генах десмосом, 24 - в экстрадесмосомных генах [51]. Мутации в генах десмосом обнаруживаются также у 5% больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) [16, 30]. Гомозиготные мутации в генах DSP и JUP приводят к развитию синдрома Карвахаль и Наксос соответственно.

«Экстрадесмосомные» (extra-desmosomal) гены

На данный момент описано 24 варианта мутаций в гене TGFB3. При этом только 2 из них (в 5' и 3' некодирующих регионах) отмечены как патогенные [14]. Однако, реальный вклад данных мутаций в развитие АКДПЖ до сих пор является темой для споров.

В гене TMEM43 идентифицировано 80 различных вариантов мутаций. Тем не менее, как патогенные описаны только 3 - две миссенс-мутации (p.P111L; p.S358L) и одна мутация в сайте сплайсинга (c.705+7G>A). Самый распространенный вариант мутации - p.S358L, который располагается высоко консервативном трансмембранном домене. Частоту этой мутации связывают с эффектом основателя, впервые она была выявлена в семьях из Ньюфаундленда [57].

Мутации в гене LMNA также связывают с развитием ДКМП. Всего для этого гена описано 49 вариантов мутаций, из них 16 считаются патогенными, причем только 4 ассоциированы с АКДПЖ [65].

Мутации в гене PLN также ассоциированы с ДКМП, и с АКДПЖ. Обнаружено 15 вариантов, 4 из них считаются патогенными: две миссенс, одна нонсенс-мутация и одна делеция со сдвигом рамки. Последняя мутация p.R14del связана с эффектом основателя и была впервые обнаружена у пациентов с ДКМП и АКДПЖ из Голландии [83].

Мутации в гене DES ответственны за развитие как скелетных миопатий, так и АКДПЖ. Всего описано 29 вариантов мутаций, из них 12 как патогенные, 4 из которых ассоциированы с развитием АКДПЖ [86].

Для гена TTN описано 8 миссенс-мутаций, связанных с АКДПЖ [75]. Патогенность данных мутаций остается под вопросом.

В гене CTNNA3 на данный момент у пациентов с АКДПЖ было обнаружено 2 патогенные миссенс-мутации [85].

Мутации в гене RYR2 были описаны для катехоламинэргической полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) [81]. Являются ли они причиной АКДПЖ - до сих пор остается неясным.

Корреляция генотип/фенотип

Выделяют две формы АКДПЖ - семейную и изолированную. Частота мутаций *de novo* и их вклад в развитие изолированной формы АКДПЖ неизвестны. В 2015 году были опубликованы результаты крупного исследования на группе пациентов с АКДПЖ и их родственниках. Всего в данную выборку вошло 1001 человек (439 человек с диагнозом АКДПЖ по TFC2010 и 562 родственника). По результатам исследования средний возраст манифестации у больных АКДПЖ с выявленными мутациями в генах десмосом составил 34 года, без мутаций - 38. Средний возраст развития устойчивой ЖТ у пациентов с мутациями - 36 лет, без мутаций - 40. Семейная форма АКДПЖ имела место у 71% больных. Мутации были обнаружены у 63% больных, полностью подходящих под критерии TFC2010. Чаще всего мутации встречались в гене PKP2 - 63%; далее PLN - 5%, DSG2 - 4%, DSP - 3%, DSC2 - 1%, JUP - 0,5%, TMEM43 - 0,2%. При семейной форме мутации были выявлены у 89% пациентов с АКДПЖ, у их родственников - в 73%, чаще всего в гене PKP2 (61%). Было отмечено, что присутствие или отсутствие патогенных мутаций у больных АКДПЖ (TFC2010) не влияло на прогноз и течение заболевания, но оказывало эффект на возраст постановки диагноза и развития симптомов.

Сравнение семейных и изолированных форм АКДПЖ не показало существенных отличий в долгосрочном прогнозе и клинических особенностях. При этом у родственников, унаследовавших мутацию проба, риск развития АКДПЖ был более чем в 2 раза выше, чем у членов семьи без мутации (40% против 18% соответственно). Риск развития устойчивой ЖТ у членов семьи с мутацией оказался в 8 раз выше, чем у таковых без мутации. Также выше был риск развития ВСС, как и потребность в имплантации ИКД. Экспрессивность заболевания у членов семьи зависела от выраженности симптомов при первичном обследовании. Выживаемость пациентов с АКДПЖ составила 89% (медиана срока наблюдения - 7 лет) [39].

Имеются данные о том, что изолированная форма АКДПЖ может быть связана с физической нагрузкой при занятиях спортом [41]. То есть негенетические факторы также могут оказывать возможное влияние на развитие АКДПЖ [47]. При мутациях в гене TMEM43 увеличивается риск ВСС у пораженных мужчин (в 6,8 раз выше, чем у больных АКДПЖ женщин) [57].

Мутации в генах DSP, PLN и DSG2 связывают с преимущественным вовлечением миокарда ЛЖ в патологический процесс [13, 34, 39]. Также было отмечено, что мутации в любых генах десмосом, приводящие к

преждевременному обрыву цепи белка (нонсенс, сдвиг рамки считывания), ассоциированы с более тяжелым и ранним поражением миокарда ЛЖ [71].

Пенетрантность для мутаций в гене DSP составляет от 20 до 50% по данным разных авторов [66]. При этом мутации в С-концевом участке данного гена ассоциированы с ранним и преимущественно левожелудочковым поражением, а также высокой частотой ВСС [72].

В одной и той же семье могут сосуществовать различные субтипы АКДПЖ (преимущественно правостороннее поражение, преимущественно левостороннее, бивентрикулярное). Одиночная мутация в одном из генов десмосом не может приводить к такой клинической гетерогенности, что наводит на мысль о модифицирующем влиянии, а также наличии других действующих факторов, как генетических, так и средовых.

Рядом авторов высказано мнение, что мутации только в одном гене может оказаться недостаточно для развития заболевания. Были описаны многочисленные случаи компаунд-гетерозиготного и дигенного носительства [22, 27, 90]. При этом отмечалось более тяжелое течение заболевания с ранним развитием устойчивых ЖТ и ВСС. Мужской пол также является фактором риска [68]. Возможно, что гетерозиготные мутации в генах десмосом оказывают болезнь-модифицирующее действие, но не всегда приводят к развитию АКДПЖ. То есть генетика заболевания более сложна, чем принято представлять, и часто для развития болезни нужно более одной мутации.

Таким образом, можно заключить, что имеется эффект дозы патологического гена на частоту эпизодов развития ЖТ и синкопальных состояний у больных с множественными мутациями в сравнении с носителями одной патологической аллели, а также не-носителями [13, 68, 90]. Корректная оценка патогенетического вклада выявленных нуклеотидных вариантов является очень сложной задачей. В одном из исследований мутации в генах десмосом были найдены у 58% больных АКДПЖ и у 16% здорового контроля. Из этого числа «радикальные мутации» (инсерции/делеции, сайты сплайсинга и нонсенс) были обнаружены у 43% и 0,5% соответственно, а редкие миссенс-варианты встречались с примерно одинаковой частотой (21% и 16%) в обеих группах.

Множественные (компаунд и дигенные) мутации встречались у 2% контроля и 7% больных АКДПЖ. При этом отношение сигнала мутация/шум было выше у людей не европейского происхождения. Кроме того, у пациентов с АКДПЖ были локализованы так называемые «горячие точки» в генах DSP и DSG2, в отличие от контроля. С другой стороны, было отмечено, что тип и локализация мутаций в гене могут оказывать роль на экспрессивность АКДПЖ в семьях, т.к. у больных АКДПЖ в отличие от контроля мутации чаще встречались в N-концевых регионах (DSP и DSG2) и высококонсервативных доменах (PKP2 и DSG2) [86]. Таким образом, можно сделать следующие выводы: при обнаружении «радикальных» мутаций патогенность найденного варианта имеет высокую вероятность. При

обнаружении миссенс-мутации в пользу патогенности будут говорить: европейское происхождение пациента, локализация мутации внутри «горячих точек» генов DSP и DSG2, а также в консервативных участках PKP2 и DSG2 [46]. Возможно, наличие мутаций у здорового контроля связано с низкой пенетрантностью в гетерозиготном состоянии в сравнении с компаунд-гетерозиготами и дигенными мутациями.

Группой исследователей был проведен анализ 209 мутаций, ассоциированных с АКДПЖ, на их наличие в базе the Exome Sequencing Project (ESP) (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>). Данная база содержит расшифровку экзомов 6354 человек Европейского и Афроамериканского происхождения (условно здоровых). Было обнаружено 38 (18%) из 209 мутаций у 1404 индивидуумов: 37 миссенс- и одна нонсенс-мутация. Для всех миссенс-мутаций была проведена оценка патогенности с помощью программы предсказания патогенности PolyPhen-2. При этом доля «доброкачественных» вариантов в группе мутаций, найденных в ESP, и группе, не обнаруженных в этой базе, составила 53% и 12% соответственно. Таким образом, по результатам данного анализа выяснилось, что оценочная частота генотипа, ассоциированного с АКДПЖ, составила 1/11(!). Это более чем в 1000 раз выше, чем фенотипическая частота в общей популяции. Полученные данные свидетельствуют о том, что многие миссенс-варианты, описанные как ассоциированные с АКДПЖ, на самом деле являются болезнью-модифицирующими мутациями или просто полиморфизмами [6].

Для адекватной аннотации найденных вариантов в генах, ответственных за развитие АКДПЖ, было предложено использовать базу данных по мутациям ARVD/C Genetic Variants Database (<http://www.arvcdatabase.info/>) вместе с данными международных геномных проектами, таких как the 1000 Genomes Project (<http://www.1000genomes.org/>), the Exome Sequencing Project и the Exome Aggregation Consortium (<http://exac.broadinstitute.org/>) [51]. Последние предоставляют информацию по частоте минорного аллеля, а база мутаций - публикации и информацию о влиянии данного варианта на фенотип. Комбинация данных инструментов вместе с использованием программ-предикторов патогенности мутаций позволяет корректно оценить патогенетический вклад каждого найденного варианта. Также важно проводить тщательный скрининг членов семьи, выявление носителей и сегрегационный анализ найденных вариантов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА АКДПЖ

В течении заболевания выделяют 3 стадии: ранняя субклиническая без клинической симптоматики, но со скрытыми структурными изменениями сердца; развернутая клиническая с наличием симптоматики и выраженными изменениями в сердце; финальная стадия прогрессирования процесса [55]. Некоторые авторы выделяют 4 стадии, разделяя клиническую стадию на раннюю клиническую и развернутую [28]. Скрытая стадия характеризуется склонностью к развитию ЖТ и

ВСС при сохранной морфологии, гистологии и сердечной функции. Гистологический субстрат появляется с прогрессированием болезни, когда снижается количество кардиомиоцитов за счет воспаления, фиброза и жирового перерождения [29]. Часто процесс переходит на ЛЖ с развитием региональной дисфункции. Поражение ЛЖ может присоединиться на любой из стадий заболевания [72]. Следует иметь в виду, что проследить все фазы заболевания удастся далеко не всегда. ВСС зачастую бывает первым признаком заболевания у молодых людей на фоне физических усилий или у спортсменов. Причиной ВСС служат фатальные желудочковые нарушения ритма. В развернутой стадии, как правило, наблюдается вовлечение в процесс как ПЖ, так и ЛЖ. Клиническая картина развернутой стадии заболевания складывается из симптомов хронической сердечной недостаточности (одышка, отеки, увеличение печени) и различных нарушений ритма сердца. В развернутой стадии заболевания важно проведение дифференциальной диагностики с другими заболеваниями сердца, протекающими с явлениями хронической сердечной недостаточности (ишемическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия, амилоидоз сердца, клапанные пороки, саркоидоз).

Диагноз АКДПЖ устанавливается на основании соответствия оригинальным критериям международной рабочей группы кардиологов (Task Force Criteria 1994) и пересмотренным критериям TFC 2010 [52, 53, 55]. Они охватывают такие признаки, как глобальная и/или региональная дисфункция и структурные изменения миокарда; нарушения реполяризации; нарушения проведения импульса; аритмии; семейная история; результаты генетического тестирования и гистологическое заключение при эндомикардиальной биопсии. Выделяют малые и большие критерии. Диагноз АКДПЖ считается подтвержденным при наличии двух больших критериев, или одного большого и двух малых, или 4 малых критериев из разных категорий. При наличии одного большого и одного малого критерия или 3 малых критериев из разных категорий диагноз считается пограничным. При наличии одного большого или двух малых критериев из разных категорий диагноз АКДПЖ считается возможным.

Диагностика заболевания, несмотря на разработанные критерии, по-прежнему остается затруднительной. Наибольшую сложность представляет ранняя субклиническая (она же скрытая) стадия заболевания. Отсутствие клинических проявлений делает возможной диагностику у бессимптомных пациентов (но, тем не менее, с возможными фатальными нарушениями ритма) при помощи данных анамнеза, кардиологического обследования и молекулярно-генетического обследования.

При сборе анамнеза особое внимание следует уделить сбору семейного анамнеза. Особенно актуально наличие внезапных необъяснимых смертей в роду в возрасте до 35 лет, подтвержденный диагноз АКДПЖ у близкого родственника, а также имеющиеся симптомы в виде слабости, головокружения, сердцебиения, обморочных состояний (особенно на фоне физического усилия) [1].

Кардиологическое исследование для установления заболевания включает: ЭКГ, сигнал-усредненную ЭКГ, эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ, магнитнорезонансную томографию сердца с контрастированием и функцией отсроченного жиросоподавления, многоточечную эндомиокардиальную биопсию.

В список заболеваний для проведения дифференциальной диагностики входят: ишемическая болезнь сердца, клапанные пороки сердца, ДКМП, миокардиты, синдром Бругада, саркоидоз, амилоидоз. Необходимо учитывать и DES-мутации, которые также ассоциированы со скелетными миопатиями и ДКМП [61, 86]. Подозрение на наличие АКДПЖ может возникнуть при выявлении тахикардии из выносящего тракта ПЖ, аритмии, которая часто протекает без структурного поражения миокарда. Она также как при АКДПЖ имеет морфологию желудочковой аритмии по типу блокады левой ножки пучка Гиса. Такие пациенты чаще не имеют аномалий ЭКГ, связанных с АКДПЖ, сигнал-усредненная ЭКГ у них в основном нормальная. Прогноз для подобных пациентов благоприятный, ВСС у них встречается редко, в отличие от пациентов с АКДПЖ, годовая смертность которых выше 1%.

ЛЕЧЕНИЕ И ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ БОЛЬНЫХ С АКДПЖ

Лечение затруднено как неполной информацией о природе заболевания, так и варьирующей экспрессивностью. Оно индивидуально для каждого и базируется на результатах углубленного обследования. Специфического этиологического и/или патогенетического лечения, направленного на субстрат или процесс заболевания, не существует. Главным направлением терапии данных пациентов является антиаритмическая терапия, направленная на профилактику и лечение жизнеопасных желудочковых нарушений ритма. Оправдано назначение бета-блокаторов, особенно в случаях выявленных адренергически-зависимых аритмий. Из антиаритмических препаратов наилучшие результаты получены при использовании соталола [89]. Подбор антиаритмиков в каждом случае проводится индивидуально, чаще всего используются препараты 3 класса. Для тестирования эффективности применяемой терапии используются такие методы, как программируемая стимуляция желудочков, холтеровское мониторирование ЭКГ, нагрузочные пробы.

Хирургические методы лечения включают радиочастотную абляцию аритмогенных зон желудочковых тахикардий и показывают относительно невысокую эффективность и высокую частоту рецидивов в отдаленном периоде наблюдения [28]. Однако повторные операции, использование методики электроанатомического картирования, трансперикардальная радиочастотная абляция в случае эпикардального расположения аритмогенного очага увеличивают эффективность проводимой процедуры [4]. Показаниями для хирургического лечения служат: рефрактерная к антиаритмической терапии (амиодарон плюс бета-блокаторы или соталол) желудочковая тахикардия; частые разряды ИКД; отсутствие эффекта от ранее проведен-

ной радиочастотной абляции. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора должна рассматриваться для любого пациента с АКДПЖ (даже для тех, кто имеет вероятный диагноз в соответствии с критериями) в плане первичной профилактики ВСС [29]. Для пациентов АКДПЖ с жизнеугрожающими злокачественными аритмиями и тяжелой хронической сердечной недостаточностью показана ортотопическая трансплантация сердца [32, 49].

Рекомендовано проведение молекулярной диагностики родственникам первой степени (даже не достигшим 18 лет) пациента с АКДПЖ и выявленной патогенной мутацией. При обнаружении патогенной мутации у больного АКДПЖ для бессимптомных родственников-носителей рекомендовано ежегодное обследование (ЭКГ, эхокардиография, холтеровское мониторирование, сигнал-усредненная ЭКГ) в возрасте от 10 до 20 лет, далее - каждые 1-3 года до 50-60 лет (при отсутствии симптомов). Если патогенная мутация у пробанда не найдена, то рекомендовано обследование родственников 1 степени каждые 1-2 года в возрасте 10-20 лет, старше 20 лет - каждые 2-5 лет [20]. Так как каждый ребенок носителя патогенной мутации имеет 50% риск унаследовать данную мутацию, при выявлении патогенной мутации в семье возможно проведение пренатальной диагностики.

Таким образом, АКДПЖ - это преимущественно генетически обусловленная и передающаяся по наследству болезнь сердечной мышцы, характеризующаяся сложным паттерном наследования: аутосомно-доминантное, аутосомно-рецессивное, компаунд-гетерозиготное, дигенное и спорадическое. Также имеются данные о негенетической природе заболевания. Несмотря на значительное число проведенных исследований, большинство из них было выполнено на маленьких выборках пациентов с АКДПЖ. Комплексный анализ корреляции генотип/фенотип затруднен в связи с высокой клинической и генетической гетерогенностью АКДПЖ, а также со сложностью в однозначной интерпретации найденных вариантов как патогенных. Дальнейшее изучение природы АКДПЖ требует широкого генетического скрининга для основных генов, ответственных за развитие заболевания.

Выявление патогенной мутации является трудоемким и сложным процессом, требующим тщательного сбора анамнеза, проведения сегрегационного анализа в семье, использования программ-предикторов патогенности, электронных баз мутаций и данных крупных популяционных проектов. Секвенирование нового поколения (NGS) хорошо зарекомендовало себя в поиске патогенных мутаций при других кардиомиопатиях и каналопатиях [38, 69]. Подобные исследования проводились и в России [7]. В Российской Федерации до настоящего времени клинико-молекулярно-генетических исследований, посвященных АКДПЖ, не проводилось, сведения о частоте заболевания в популяции и распространенных мутациях отсутствуют. Поэтому применение технологии NGS для данного заболевания выглядит многообещающим.

Работа поддержана грантом РНФ № 14-50-00069.

ЛИТЕРАТУРА

1. Велеславова О.Е., Гордеева М. В., Железняк И.С и др. Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка // Вестник Санкт-Петербургского Университета Серия 11 Медицина 2014 Том 1 с. 26-42.
2. М.В.Гордеева, Велеславова О.Е., Батунова М.А и др. Внезапная ненасильственная смерть молодых людей (ретроспективный анализ) // Вестник аритмологии № 65, 2011, с. 25-32.
3. М.В.Гордеева, Л.Б.Митрофанова, А.В.Пахомов и др. Аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка как причина внезапной сердечной смерти молодых людей // Вестник аритмологии № 69, 2012, с. 38-48.
4. Камиев Р.Т Романов А.Б. Елесин Д.А и др. Катетерная абляция желудочковых тахикардий при аритмогенной дисплазии правого желудочка после неэффективной эндокардиальной катетерной абляции. // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2012. - Т4, с. 49-53.
5. Митрофанова Л.Б., Бещук О.В., Татарский Р.Б., Лебедев Д.С. Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка и вирусная инфекция: возможные сочетания и роль в генезе желудочковых тахикардий // Вестник Аритмологии. 2009. № 58. с. 15-20.
6. Andreasen C, Nielsen JB, Refsgaard L et al. New population-based exome data are questioning the pathogenicity of previously cardiomyopathy-associated genetic variants // Eur J Hum Genet. 2013 Sep; 21 (9):918-28.
7. Glotov A.S., Kazakov S.V., Zhukova E.A. et al. Targeted next-generation sequencing (NGS) of nine candidate genes with custom AmpliSeq in patients and a cardiomyopathy risk group // Clinica Chimica Acta. V. 446 (2015) P. 132-140.
8. Antoniadis L, Tsatsopoulou A, Anastasakis A et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by deletions in plakophilin-2 and plakoglobin (Naxos disease) in families from Greece and Cyprus: genotype-phenotype relations, diagnostic features and prognosis // Eur Heart J. 2006 Sep;27(18):2208-16.
9. Asimaki A, Syrris P, Wichter T et al. A novel dominant mutation in plakoglobin causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // Am J Hum Genet, 2007, 81:964-973.
10. Azaouagh et al, 2010. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update // Clin Res Cardiol (2011) 100: 383-394.
11. Barahona-Dussault C, Benito B, Campuzano O et al. Role of genetic testing in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia // Clin Genet. 2010;77:37-48.
12. Basso C, Corrado D, Marcus FI et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // Lancet 2009, 373:1289-1300.
13. Bauce B, Basso C, Rampazzo A et al. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations // Eur Heart J. 2005; 26:1666-75.
14. Beffagna G, Occhi G, Nava A et al. Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1 // Cardiovasc Res. 2005, 65:366-373.
15. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. Eur Heart J 2015, Epub ahead of print.
16. Bhuiyan ZA, Jongbloed JDH, van der Smagt J et al. Desmoglein-2 and desmocollin-2 mutations in Dutch arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients: results from a multicenter study // Circ Cardiovasc Genet. 2009; 2: 418-27.
17. Calabrese F, Basso C, Carturan E et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: is there a role for viruses? // Cardiovasc Pathol 2006, 15:11-17.
18. Calabrese F., Carturan E., Thiene G., Towbin J.A. Arrhythmogenic in right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Possible causative or contributing role of viruses // Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia F.I. Marcus, A.Nava, G.Thiene. Milano: Springer, 2007. P. 79-85.
19. Carvajal-Huerta L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy // J Am Acad Dermatol. 1998; 39: 418-21.
20. Charron P, Arad M, Arbustini E. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // Eur Heart J. 2010 Nov; 31(22):2715-26.
21. Christensen AH, Benn M, Bundgaard H et al. Wide spectrum of desmosomal mutations in Danish patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // J Med Genet. 2010b;47:736-44.
22. Christensen AH, Benn M, Tybjaerg-Hansen A et al. Missense variants in plakophilin-2 in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy patients-disease causing or innocent bystanders // Cardiology, 2010; 115: 148-54.
23. Corrado D, Basso C, Leoni L et al. Three-dimensional electroanatomic voltage mapping and histological evaluation of myocardial substrate in right ventricular outflow tract tachycardia // J Am Coll Cardiol. 2008 Feb 19;51(7):731-9.
24. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes // N Engl J Med. 1998;339:364-9.
25. Corrado D., Basso C., Thiene G. Departments of Cardiology and Pathology. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment an update // Heart. 2000. Vol. 83. P. 588-595.
26. Corrado D., Basso C., Thiene G. et al. Spectrum of clinico-pathologic manifestation of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study // J. Am. Coll. Cardiol. 1997. Vol. 30, N 6.P. 1512-1520.
27. Dalal D, Nasir K, Bomma C et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a United States experience // Circulation. 2005; 112: 3823-32.
28. Dalal D, Jain R, Tandri H. et al. Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy // JACC. - 2007. - Vol. 50. - P. 432-440.
29. Delmar M, McKenna WJ. The cardiac desmosome and arrhythmogenic cardiomyopathies: from gene to disease //

Circ Res. 2010 Sep 17;107(6):700-14.

30. Elliott P, O'Mahony C, Syrris P et al. Prevalence of desmosomal protein gene mutations in patients with dilated cardiomyopathy. // *Circ Cardiovasc Genet*. 2010; 3: 314-22.
31. Fidler LM, Wilson GJ, Liu F et al. Abnormal connexin43 in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by plakophilin-2 mutations // *J Cell Mol Med*. 2009 Oct;13(10):4219-28.
32. Fiorelli AI, Coelho GH, Oliveira JL et al. Heart transplantation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: case reports // *Transplant Proc* 2009, 41(3):962-964.
33. Fontaine G, Fontaliran F, Frank R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathies: clinical forms and main differential diagnoses // *Circulation*. 1998; 97: 1532-5.
34. Fressart V, Duthoit G, Donal E et al. Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: spectrum of mutations and clinical impact in practice. *Europace* 2010, 12: 861-868.
35. Garcia-Gras E, Lombardi R, Giocondo MJ et al. Suppression of canonical Wnt/beta-catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *J Clin Invest*. 2006; 116: 2012-21.
36. Garrod D, Chidgey M. Desmosome structure, composition and function // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, Vol. 1778, Iss. 3, 2008, P. 572-587.
37. Gerull B, Heuser A, Wichter T et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet* 2004, 36:1162-1164.
38. Girolami F, Iascone M, Tomberli B et al. Novel Alpha-Actinin 2 Variant Associated with Familial Hypertrophic Cardiomyopathy and Juvenile Atrial Arrhythmias: A Massively Parallel Sequencing Study // *Circ Cardiovasc Genet* 2014, 7:741-50.
39. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members // *Circ Cardiovasc Genet*. 2015 Jun;8(3):437-46.
40. Hamid MS, Norman M, Quraishi A et al. Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria // *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1445-1450.
41. Heidebuchel H, Prior DL, La Gerche A. Ventricular arrhythmias associated with long-term endurance sports: what is the evidence? // *Br J Sports Med*. 2012 Nov;46 Suppl 1:i44-50.
42. Huber O: Structure and function of desmosomal proteins and their role in development and disease // *Cell Mol Life Sci* 2003;60:1872- 1890.
43. Hulot JS, Jouven X, Empana JP Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy // *Circulation*. 2004;110:1879-84.
44. Jacob KA1, Noorman M, Cox MG et al. Geographical distribution of plakophilin-2 mutation prevalence in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy // *Neth Heart J*. 2012 May;20(5):234-9.
45. Kaplan SR, Gard JJ, Protonotarios N et al. Remodeling of myocyte gap junctions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to a deletion in plakoglobin (Naxos disease) // *Heart Rhythm*. 2004 May;1(1):3-11.
46. Kapplinger JD, Landstrom AP, Salisbury BA et al. Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background noise // *JACC*. 2011;57:2317-27.
47. Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M et al. Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice // *Circulation*. 2006;114:1799-1806.
48. La Gerche A, Robberecht C, Kuiperi C et al. Lower than expected desmosomal gene mutation prevalence in endurance athletes with complex ventricular arrhythmias of right ventricular origin // *Heart*. 2010;96:1268-74.
49. Lacroix D, Lions C, Klug D, Prat A Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: catheter ablation, MRI, and heart transplantation // *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005, 16:235-236.
50. Lahtinen AM, Lehtonen E, Marjamaa A, et al. Population-prevalent desmosomal mutations predisposing to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Heart Rhythm*. 2011;8:1214-21.
51. Lazzarini E, Jongbloed JDH, Pilichou K et al. The ARVD/C Genetic Variants Database: 2014 Update // *Hum Mutat*. 2015 Apr;36(4):403-10.
52. Marcus F.I., McKenna W.J., Sherrill D. et al. Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. Proposed Modification of the Task Force Criteria. // *Circulation*. 2010. Vol. 121.P. 1533-1541.
53. Marcus F.I., Zareba W., Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia clinical presentation and diagnostic evaluation: Results from the North American Multidisciplinary Study // *Heart Rhythm*. 2009. Vol. 6. P. 984-992.
54. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases // *Circulation*. 1982;65:384-98.
55. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria // *Circulation*. 2010;121:1533-41.
56. 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;355:2119-24.
57. Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AF et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene // *Am J Hum Genet* 2008, 82:809-821.
58. Nava A, Thiene G, Canciani B et al. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families // *J Am Coll Cardiol* 1988, 12(5):1222-1228.
59. Norgett EE, Lucke TW, Bowers B et al. Early death from cardiomyopathy in a family with autosomal dominant striate palmoplantar keratoderma and woolly hair associated with a novel insertion mutation in desmoplakin // *J Invest Dermatol* 2006, 126:1651-1654.
60. Norman MW, McKenna WJ: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: perspectives on dis-

eases // *Z Kardiol* 1999, 88:550-554.

61. Otten E, Asimaki A, Maass A et al. Desmin mutations as a cause of right ventricular heart failure affect the intercalated disks // *Heart Rhythm*. 2010;7:1058-1064.
62. Peters S, Trümmel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital // *Int J Cardiol* 2004;97:499-501.
63. Pilichou K, Nava A, Basso C et al. Mutations in desmoglein- gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Circulation* 2006, 113:1171-1179.
64. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Anastasakis A et al. Genotype-phenotype assessment in autosomal recessive arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (Naxos disease) caused by a deletion in plakoglobin // *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1477-84.
65. Quarta G, Syrris P, Ashworth M et al. Mutations in the Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Eur Heart J* 2012, 33:1128-1136.
66. Rampazzo A, Nava A, Danieli GA et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24 // *Hum Mol Genet* 1994;3:959-962.
67. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Am J Hum Genet*. 2002;71:1200-6.
68. Rigato I, Bauce B, Rampazzo A et al. Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Circ Cardiovasc Genet* 2013, 6:533-542.
69. Schaefer E, Helms P, Marcellin L et al. Next-generation sequencing (NGS) as a fast molecular diagnosis tool for left ventricular noncompaction in an infant with compound mutations in the MYBPC3 gene // *Eur J Med Genet* 2014, 57:129-32.
70. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Desmoplakin disease in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: early genotype-phenotype studies // *Eur Heart J* 2005, 26:1582-1584.
71. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity // *J Am Coll Cardiol* 2008, 52: 2175-2187.
72. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D et al. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression // *Circulation*. 2007;115:1710-20.
73. Syrris P, Ward D, Asimaki A et al. Clinical expression of plakophilin-2 mutations in familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Circulation* 2006, 113:356-364.
74. Syrris P, Ward D, Evans A et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in the desmosomal gene desmocollin-2 // *Am J Genet* 2006, 79: 978-984.
75. Taylor M, Graw S, Sinagra G et al. Genetic variation in titin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-overlap syndromes // *Circulation* 2011, 124:876-885.
76. Te Rijdt WP, Jongbloed JD, de Boer RA et al. Clinical utility gene card for: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) // *Eur J Hum Genet*. 2014 Feb;22(2)
77. Thiene G, Basso C Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: An update // *Cardiovasc Pathol* 2001, 10:109-117.
78. Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia // *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:45.
79. Thiene G, Corrado D, Nava A et al. Right ventricular cardiomyopathy: is there evidence of an inflammatory aetiology? // *Eur Heart J* 1991, 12:22-25.
80. Thiene G, Nava A, Corrado D et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people // *N Engl J Med*. 1988;318:129-33.
81. Tiso N, Stephan DA, Nava A et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2) // *Hum Mol Genet* 2001, 10:189-194.
82. Uhl HS. A previously undescribed congenital malformation of the heart: almost total absence of the myocardium of the right ventricle // *Bull Johns Hopkins Hosp* 1952, 91:197-209.
83. Van der Zwaag PA, Cox MG PJ, Van der Werf C, et al. Recurrent and founder mutations in the Netherlands // *Neth Heart J*. 2010;18:583-91.
84. Van der Zwaag PA, van Rijsingen IA, Asimaki A et al. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy // *Eur J Heart Fail* 2012, 14:1199-1207.
85. Van Hengel J, Calore M, Bauce B et al. Mutations in the area composita protein α T-catenin are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Eur Heart J* 2013, 34:201-210.
86. Van Tintelen JP, Hofstra RM, Wiesfeld AC et al. Molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: emerging horizon? // *Curr Opin Cardiol* 2007, 22:185-192.
87. Vreker A, van Stuijvenberg L, Hund TJ et al. Assembly of the cardiac intercalated disk during pre- and postnatal development of the human heart // *PLoS One*. 2014 Apr 14;9(4):e94722.
88. Watkins DA, Hendricks N, Shaboodien G et al. ARVC Registry of the Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). Clinical features, survival experience, and profile of plakophilin-2 gene mutations in participants of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy registry of South Africa // *Heart Rhythm*. 2009;6(11 Suppl): S10-7.
89. Wichter T., Borggrefe M., Haverkamp W. et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and non-inducible ventricular tachycardia // *Circulation*.-1992.-Vol.86.-P.29-37.
90. Xu T, Yang Z, Vatta M et al. Compound and digenic heterozygosity contributes to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol* 2010, 55: 587-597.