

**Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка у реципиентов в листе ожидания трансплантации сердца**

Симоненко М. А., Федотов П. А., Костарева А. А., Сазонова Ю. В., Маликов К. Н., Борцова М. А., Полякова А. П., Березина А. В., Земсков И. А., Первунина Т. М., Митрофанова Л. Б., Николаев Г. В., Гордеев М. Л., Ситникова М. Ю., Карпенко М. А.

**Цель.** Определить особенности клинической картины аритмогенной дисплазии правого желудочка (АДПЖ) у реципиентов в листе ожидания трансплантации (ТС) сердца и после пересадки сердца.**Материал и методы.** С января 2010 по декабрь 2018гг в лист ожидания трансплантации сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России было включено 192 реципиента, из них АДПЖ была диагностирована у 4 (по критериям Marcus F, et al., 2010г). Всем 4 пациентам (женский пол; медиана возраста — 46,5 года (диапазон 16-54 лет)) была выполнена ТС. До ТС у трех пациенток были диагностированы нарушения ритма (фибрилляция предсердий, трепетание предсердий). У пациентки № 2 был имплантирован постоянный электрокардиостимулятор VVI по поводу синдрома слабости синусового узла, тахи-бради, остальным был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти.**Результаты.** Время наблюдения после ТС составило 30,9 (диапазон 3,9-46,2) мес. Нарушений ритма после ТС не было зарегистрировано. Все реципиенты получали четырехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (ингибиторы кальциневрина, микофеноловая кислота, глюкокортикостероиды и индукция базиликсимабом). У всех больных наблюдалась высокая чувствительность к иммуносупрессивной терапии в виде развития агранулоцитоза, в связи с чем вводился колонистимулирующий фактор. В динамике на фоне редукции иммуносупрессивной терапии (такролимус+метилпреднизолон) агранулоцитоз не рецидивировал.**Заключение.** АДПЖ редкое заболевание в структуре генеза терминальной хронической сердечной недостаточности у больных в листе ожидания трансплантации сердца. Необходима диагностика данной патологии для своевременного оказания полноценной высокотехнологичной помощи (ИКД, ТС). Согласно нашим результатам, в десмосомных генах только у одной из четырех пациенток определялись причинные варианты кардиомиопатии, а наличие двух уникальных генетических вариантов в гене *RKIP2* наблюдалось только у больной детского возраста. Особенностью ведения после ТС было развитие агранулоцитоза, что еще раз подчеркивает необходимость персонализированного подхода к подбору иммуносупрессивной терапии.**Ключевые слова:** аритмогенная дисплазия правого желудочка, сердечная недостаточность, трансплантация сердца.**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при поддержке гранта СПбГУ 11934817 и гранта РФФИ 19-015-00313.ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.  
Симоненко М. А.\* — м.н.с. в НИЛ кардиопульмонального тестирования, врач-кардиолог-трансплантолог, ORCID: 0000-0003-3228-1188, Федотов П. А. — к.м.н., зав. НИЛ высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности, доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7452-1971, Костарева А. А. — к.м.н., директор института молекулярной биологии

и генетики, доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9349-6257, Сазонова Ю. В. — м.н.с. НИЛ торакальной хирургии, врач-кардиолог-трансплантолог на кардиологическом отделении № 8, ORCID: 0000-0002-7825-3513, Маликов К. Н. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-4896-1516, Борцова М. А. — зав. кардиологического отделения № 8, ORCID: 0000-0002-9694-7850, Полякова А. П. — к.м.н., зав. лабораторией тканевого типирования ЦКДЛ, ORCID: 0000-0001-8273-6254, Березина А. В. — д.м.н., зав. НИЛ кардиопульмонального тестирования, доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-5770-3845, Земсков И. А. — м.н.с. НИО клинических исследований и доказательной медицины, ORCID: 0000-0003-3020-7398, Первунина Т. М. — к.м.н., директор института перинатологии и педиатрии, врач-педиатр, ORCID: 0000-0001-9948-7303, Митрофанова Л. Б. — д.м.н., зав. НИЛ патоморфологии, ORCID: 0000-0003-0735-7822, Николаев Г. В. — д.м.н., зав. НИЛ торакальной хирургии, главный трансплантолог Санкт-Петербурга, ORCID: 0000-0003-3235-4850, Гордеев М. Л. — д.м.н., профессор, зав. НИО кардиоторакальной хирургии, зав. кафедрой хирургических болезней, главный кардиохирург Центра, главный внештатный сердечно-сосудистый хирург Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу, заслуженный врач РФ, ORCID: 0000-0002-8199-0813, Ситникова М. Ю. — д.м.н., зав. НИО сердечной недостаточности, профессор кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Карпенко М. А. — д.м.н., профессор, председатель научно-клинического совета, зав. генерального директора по научно-лечебной работе, ORCID: 0000-0001-5398-5665.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
dr.maria.simonenko@gmail.com

АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКС — глюкокортикостероиды, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, ЛОТС — лист ожидания трансплантации сердца, МПК — механическая поддержка кровообращения, ПЖ — правый желудочек, ТС — трансплантация, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография.

**Рукопись получена** 13.07.2019**Рецензия получена** 10.11.2019**Принята к публикации** 11.11.2019**Для цитирования:** Симоненко М. А., Федотов П. А., Костарева А. А., Сазонова Ю. В., Маликов К. Н., Борцова М. А., Полякова А. П., Березина А. В., Земсков И. А., Первунина Т. М., Митрофанова Л. Б., Николаев Г. В., Гордеев М. Л., Ситникова М. Ю., Карпенко М. А. Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка у реципиентов в листе ожидания трансплантации сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):3426. doi:10.15829/1560-4071-2020-3426

## Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in recipients on heart transplant waiting list

Simonenko M. A., Fedotov P. A., Kostareva A. A., Sazonova Yu. V., Malikov K. N., Bortsova M. A., Polyakova A. P., Berezina A. V., Zemskov I. A., Pervunina T. M., Mitrofanova L. B., Nikolaev G. V., Gordeev M. L., Sitnikova M. Yu., Karpenko M. A.

**Aim.** To determine the clinical features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD) in recipients on heart transplant waiting list (WL) and after a heart transplantation (HTx).

**Material and methods.** From January 2010 to December 2018, we included 192 recipients in heart transplant waiting list (HTx WL) on behalf of Almazov National Medical Research Center. ARVD was diagnosed in 4 subjects (F. Marcus et al. criteria, 2010). All 4 patients (female, mean age 46,5 years-old (16-54-year-old)) underwent HTx. Prior to HTx, arrhythmias (atrial fibrillation, atrial flutter) were diagnosed in 3 recipients. In patient №2, pacemaker in VI mode was implanted due to sick sinus syndrome (SSS) and tachycardia-bradycardia syndrome and others underwent ICD implantation.

**Results.** Survival after HTx was 30,9 (3,9-46,2) months. All recipients were treated with triple-drug immunosuppressive therapy (calcineurin inhibitors, mycophenolic acid, steroids) and induction with Basiliximab. All patients experienced high sensitivity to immunosuppressive therapy (agranulocytosis), and therefore a colony-stimulating factor was administered to all of them. After immunosuppression reduction (Tacrolimus plus Methylprednisolone) agranulocytosis did not recur.

**Conclusion.** ARVD is a rare disease in the structure of end-stage heart failure in recipients in HTx WL. An examination of this pathology is necessary to manage patients on-time with surgical treatment (ICD, HTx). According to our results, causal variants in desmosome genes were determined in 1 from 4 patients and simultaneous presence of two unique genetic variants in the *RK2* gene were found in one. A special feature of post-HTx management was the development of agranulocytosis, which once again underlines the need for a personalized approach to the selection of the immunosuppressive therapy.

**Key words:** arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, heart failure, heart transplantation

**Relationships and Activities.** This work was supported by a grant from Saint Petersburg State University 11934817 and a grant from the Russian Foundation for Basic Research 19-015-00313.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Simonenko M. A.\* ORCID: 0000-0003-3228-1188, Fedotov P. A. ORCID: 0000-0002-7452-1971, Kostareva A. A. ORCID: 0000-0002-9349-6257, Sazonova Yu. V. ORCID: 0000-0002-7825-3513, Malikov K. N. ORCID: 0000-0003-4896-1516, Bortsova M. A. ORCID: 0000-0002-9694-7850, Polyakova A. P. ORCID: 0000-0001-8273-6254, Berezina A. V. ORCID: 0000-0002-5770-3845, Zemskov I. A. ORCID: 0000-0003-3020-7398, Pervunina T. M. ORCID: 0000-0001-9948-7303, Mitrofanova L. B. ORCID: 0000-0003-0735-7822, Nikolaev G. V. ORCID: 0000-0003-3235-4850, Gordeev M. L. ORCID: 0000-0002-8199-0813, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Karpenko M. A. ORCID: 0000-0001-5398-5665.

\*Corresponding author:  
dr.maria.simonenko@gmail.com

**Received:** 13.07.2019 **Revision Received:** 10.11.2019 **Accepted:** 11.11.2019

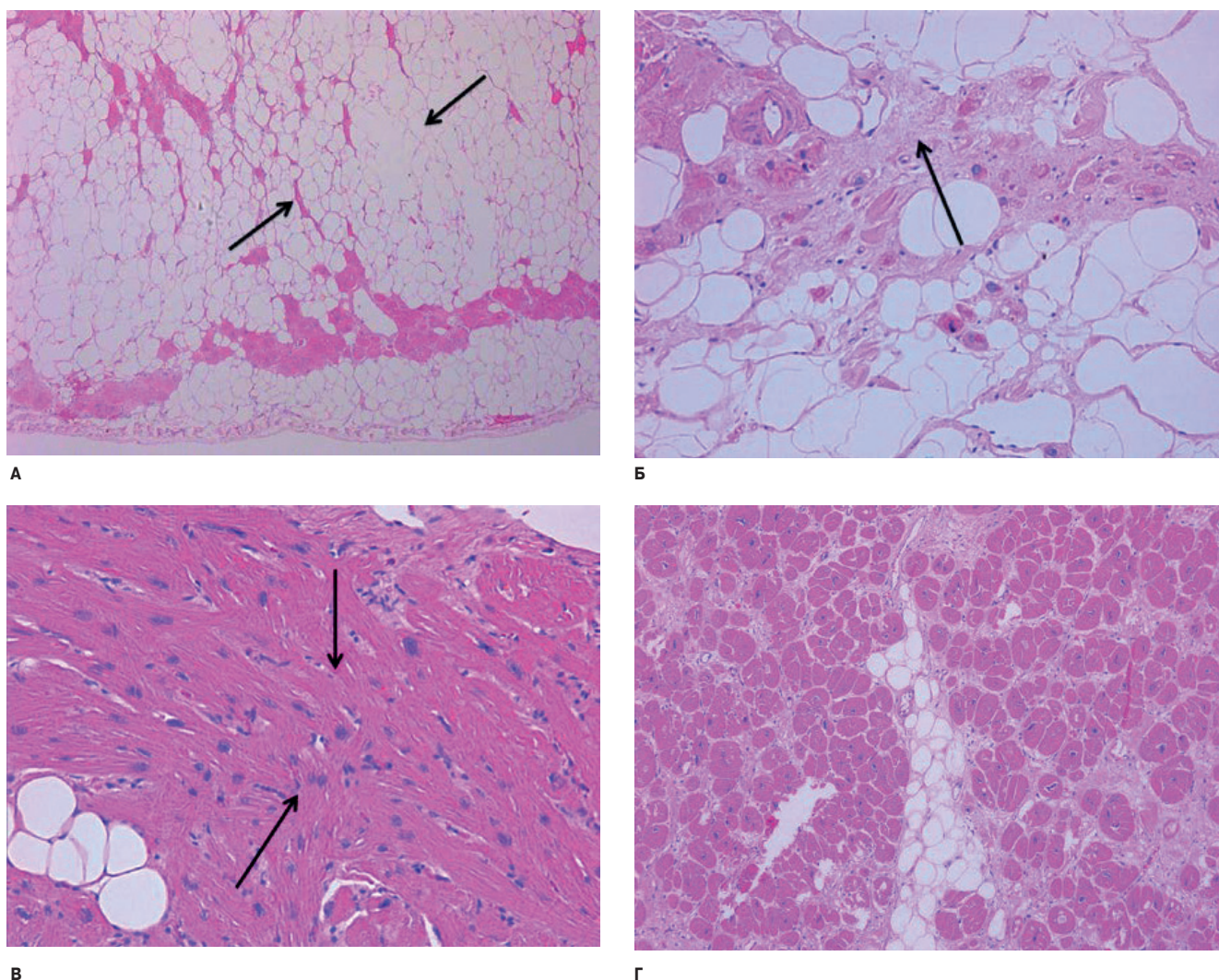
**For citation:** Simonenko M. A., Fedotov P. A., Kostareva A. A., Sazonova Yu. V., Malikov K. N., Bortsova M. A., Polyakova A. P., Berezina A. V., Zemskov I. A., Pervunina T. M., Mitrofanova L. B., Nikolaev G. V., Gordeev M. L., Sitnikova M. Yu., Karpenko M. A. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in recipients on heart transplant waiting list. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(7):3426. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3426

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка или аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) является исключительно генетически обусловленным вариантом кардиомиопатий и характеризуется прогрессирующим замещением миокарда правого (ПЖ) и, реже, левого желудочка (ЛЖ) жировой и соединительной тканью. Основными клиническими проявлениями АДПЖ являются внезапная сердечная смерть (ВСС), желудочковые нарушения ритма и синдром хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Заболевание чаще дебютирует в молодом возрасте  $31 \pm 13$  лет (диапазон — 4-64 года) [1, 2] и имеет характерный генетический спектр. Наиболее часто в основе АДПЖ лежат патогенные варианты в генах, кодирующих структуры десмосом — плакофиллин-2 (*PKP-2*), деспомлактин (*DSP*), десмоглеин-2 (*DSG-2*), десмокоилин (*DSC*), плакоглобин (*JUP*). Однако были описаны и более редкие генетические варианты АДПЖ, ассоциированные с генами внедесмосомных белков, такими как ламин А/С (*LMNA*), трансмембранный белок 43 (*TMEM43*), потенциал-зависимый натриевый канал (*SCN5A*), десмин (*DES*) и филамин (*FLNC*) [3]. Патогенные варианты в наиболее часто встречающихся генах десмосомных белков определяются у 47% пациентов, а ~15% случаев АДПЖ имеют в качестве генетиче-

ской причины сочетание 2 и 3 патогенных вариантов [3]. Среди пациентов с АДПЖ чаще встречаются мужчины, у которых симптоматика в виде нарушений ритма преобладает над проявлениями правожелудочковой сердечной недостаточности (СН) [4].

Основные клиническими проявлениями АДПЖ на ранних стадиях заболевания являются нарушения ритма и проводимости, нередко желудочковым нарушениям ритма предшествует развитие фибрилляция предсердий (ФП). У части пациентов заболевание дебютирует с синдрома ВСС, и только у 25% — с синдрома ХСН. Учитывая частый дебют заболевания с желудочковых нарушений ритма и ВСС, диагноз в 31% случаев устанавливается посмертно [2, 3]. Необходимость выполнения трансплантации (ТС) сердца у пациентов с АДПЖ возникает нечасто (2,5%) и связана с вовлечением в патологический процесс ЛЖ, прогрессирующей ХСН и, значительно реже, — с рефрактерных нарушений ритма, не поддающихся медикаментозной терапии и инвазивным методам лечения, а также в связи с тем, что часть больных умирает до появления тяжелой ХСН [2].

Учитывая низкую встречаемость пациентов с АДПЖ среди всех больных, перенесших ТС (0,2% от всех трансплантированных пациентов по данным



**Рис. 1.** Результаты гистологии нативного сердца пациентки № 4 с АДПЖ: **А.** Замещение миокарда боковой стенки правого желудочка на 90% площади жировой тканью (указано стрелками); x50; окраска гематоксилином и эозином; **Б.** Липоматоз, фиброз (указан стрелкой) и атрофия мышечных волокон в передней стенке правого желудочка; x200; окраска гематоксилином и эозином; **В.** Дискомплексация мышечных волокон в передней стенке правого желудочка (указана стрелкой); x200; окраска гематоксилином и эозином; **Г.** Липоматоз и фиброз межжелудочковой перегородки; x100; окраска гематоксилином и эозином.

Де-Паускаля) [5], существуют только единичные публикации об особенностях течения их посттрансплантационного периода [6, 7]. Преимущественно эти данные касаются только раннего послеоперационного периода. В связи с этим, целью нашего исследования было выявить особенности клинической картины АДПЖ у реципиентов в листе ожидания ТС сердца и после пересадки сердца.

#### Материал и методы

С января 2010 по декабрь 2018гг в лист ожидания трансплантации сердца (ЛОТС) ФГБУ “НМИЦ им. В. А. Алмазова” МЗ России было включено 192 пациента, из них АДПЖ по критериям Marcus F, et al., (2010г) была диагностирована у 4 [8]; им всем была проведена ТС.

Оценивались результаты следующих клинико-инструментальных показателей в раннем и отдаленном периодах после ТС в соответствии с локальным протоколом, принятым в НМИЦ им. В. А. Алмазова:

1. Клинический статус;
2. Лабораторный контроль: клинический анализ крови с оценкой лейкоцитарной формулы, концентрации иммуносупрессивных препаратов;
3. Сенсibilизация к HLA антигенам методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА, Lumipex), Степень HLA-сенсibilизации оценивалась методом ИФА по проценту панель-реактивных антител (PRA, %), методом Lumipex — по уровню флуоресценции (MFI). Высоко сенсibilизированными считались пациенты с PRA >10% и/или MFI >5000;

Таблица 1

Критерии диагностики АДПЖ, выявленные у исследованных пациенток

№	Критерии диагноза АДПЖ	Патоморфологическое исследование
№ 1	Эпсилон волна; Инвертированные волны T; >500 ЖЭС за 24 ч; ЭМБ (остаточные кардиомиоциты <60%).	Хронический активный миокардит с выраженным фиброзом ПЖ, ЛЖ и МЖП
№ 2	Инвертированные волны T; Желудочковая тахикардия с отклонением ЭОС вниз; ЭМБ (остаточные кардиомиоциты <60%).	АДПЖ, пролапс МК и ТК
№ 3	Инвертированные волны T; Желудочковая тахикардия с отклонением ЭОС вверх; ЭМБ (остаточные кардиомиоциты <60%).	АДПЖ
№ 4	Эпсилон волна; Инвертированные волны T; >500 ЖЭС за 24 ч; ЭМБ (остаточные кардиомиоциты <60%).	АДПЖ, постмиокардитический кардиосклероз

**Сокращения:** АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, ЖЭС — желудочковая экстрасистола, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МК — митральный клапан, ПЖ — правый желудочек, ТК — трикуспидальный клапан, ЭОС — электрическая ось сердца.

Таблица 2

Результаты генетического исследования

Пациенты	Генетическое исследование	Классификация варианта в соответствии с ACMG
№ 1	Мутация K 859R и T23321 в гене плакофилина ( <i>PKP2</i> ).	Вероятно патогенный
№ 2	Вариант нуклеотидной последовательности в гене <i>LMNA</i> (Chr1:156084943, rs727505038, NM 170707.3:c.G234T:p.Lys78Asn).	Патогенный
№ 3	Вариант нуклеотидной последовательности в гене <i>SCN5A</i> (Chr3: 38593004, rs199473282, NM 198056.2:c.C4859T:p.Thr1620Met). Вариант нуклеотидной последовательности в гене <i>DMD</i> (ChrX:31747751, rs398124050, NM 004006.2:c.C7657T:p.Arg2553Ter).	Вероятно патогенный
№ 4	Вариант нуклеотидной последовательности в гене <i>MYH7</i> (Chr14: 23884630, rs 200303340, MYH7: NM 000257.4:c G5243A: p,Cys1748Tyr).	Вероятно патогенный

4. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ);

5. Эхокардиография (ЭхоКГ) (Philips ie 33 matrix);

6. Кардиопульмональное тестирование (Oxcon Pro, Германия);

7. Эндомиокардиальные биопсии (ЭМБ) — в течение первого года до 4-6 раз в год, 1-2 года — раз в 6 мес., далее — 1 раз в 10-12 мес. Результаты ЭМБ оценены по рекомендациям ISHLT [9, 10];

8. Коронарография — 1 раз/год.

Определение генетического спектра проводили методом секвенирования нового поколения с применением целевой панели из 108 генов на основе методики Haloplex на приборе MiSeq с последующим подтверждением методом секвенирования по Сенгеру в соответствии с протоколом, описанным ранее [11]. Классификацию генетических вариантов проводили в соответствии с рекомендациями Американской Коллегии Медицинской Генетики (ACMG) [12].

Работа выполнена при поддержке гранта СПбГУ 11934817 и гранта РФФИ 19-015-00313. До включения в исследование у всех участников было получено

информированное согласие. Данное исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации.

Статистическую обработку данных производили с использованием программы SPSS 21.0RU для OS X Mavericks. Учитывая малую выборку пациентов, все данные представлены в виде медиан (Me) и [минимальных и максимальных значений].

**Результаты**

С января 2010 по декабрь 2018гг было выполнено 112 ТС, из них у 4 пациенток женского пола (46,5 [16;54] лет), генезом ХСН была определена АДПЖ. Диагноз был установлен по совокупности структурных, гистологических (рис. 1), анамнестических и ЭКГ данных, в соответствии с критериями Marcus F, et al. [8]. При выполнении ЭхоКГ у всех пациенток были выявлены большие и/или малые критерии, а при морфологическом исследовании эксплантационного сердца — большие критерии АДПЖ (табл. 1, рис. 1). При оценке ЭКГ и данных холтеровского мониторирования ЭКГ отмечались желудочковые

Таблица 3

Основные характеристики реципиентов до ТС

№	Пациенты	№ 1				№ 2				№ 3				№ 4			
		Параметры															
1	Возраст, лет	16				47				54				46			
2	ХСН, ФК (NYHA)	IV				IV→III				IV→III				IV→III			
3	NT-pro-BNP, пг/мл	2958				4580				-				2464			
4	Аритмии	Пароксизмы ТП				Постоянная форма ФП				Постоянная форма ФП				-			
		ПЖТ, ЖЭ				ПЖТ, ЖЭ				ПЖТ, ЖЭ				ЖЭ			
5	ПЭКС	-				+				-				-			
6	ИКД	+				-				+				+			
7	РЧА	-				-				КТИ				-			
8	VO <sub>2peak</sub> , мл/мин/кг	14,2				10,2				6,3				14,0			
9	Ve/VCO <sub>2</sub>	44,6								45				51,5			
Показатели ЭхоКГ																	
10	ФВ ЛЖ (Симпсон), %	20				30				18				17			
11	ДЛА сист., мм рт.ст.	25				45				40				26			
Катетеризация правых отделов сердца																	
12	ДЛА сист., мм рт.ст.	19				40				24				20			
13	ЛСС, ед. Вуда	2,3				2,64				0,75				2,59			

**Сокращения:** ДЛА сист. — систолическое давление в легочной артерии, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ИКД — имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ПЖТ — пароксизмальная желудочковая тахикардия, ПЭКС — постоянный электрокардиостимулятор, РЧА — радиочастотная абляция, ТП — трепетание предсердий, ФК — функциональный класс по NYHA, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, VO<sub>2peak</sub> — пиковое потребление кислорода, Ve/VCO<sub>2</sub> — вентиляционный эквивалент.

нарушения ритма различных градаций, а также инвертированные волны Т в правых грудных отведениях (табл. 1). У двух пациенток диагноз был установлен до ТС сердца, у других двух больных — по результатам гистологического исследования нативного сердца после ТС сердца.

Генетическая природа заболевания была установлена во всех описанных случаях (табл. 2).

**Особенности анамнеза и клинической картины**

*Дебют сердечно-сосудистых заболеваний* у трех пациенток был представлен развитием аритмии и у одной — СН. Длительность ХСН до ТС составила от 4 до 12 лет. Количество госпитализаций за 1 год перед включением в ЛОТС у пациенток составило от одной до трех. В качестве *сопутствующих заболеваний* у пациенток № 2 и № 4 был выявлен нефроптоз; у пациентки № 3 — нефросклероз и стеноз правой почечной артерии; у двоих (№ 2, № 3) — заболевания щитовидной железы и аутоиммунный тиреоидит, соответственно. Основные характеристики больных представлены в таблице 3.

*Семейный анамнез кардиомиопатии* был выявлен только у пациентки № 3, у дочери которой был дебют ФП в возрасте 29 лет. По ЭхоКГ установлено снижение глобальной сократительной способности ЛЖ до 50% на фоне легкой диффузной гипокинезии, в остальном — без особенностей. Выполнена радиочастотная катетерная изоляция легочных вен, в дальнейшем развился рецидив ФП. Пациентка наблюдается в ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава

России. По настоящее время продолжается антиаритмическая и антикоагулянтная терапия.

*Особенности пребывания в ЛОТС.* Длительность пребывания в ЛОТС составила от 4 до 684 дней (максимум — у пациентки, находившейся на механической поддержке кровообращения). На момент включения в ЛОТС у всех больных ХСН была на уровне IV функционального класса, проводилась терапия торасемидом (n=4), спиронолактоном (n=4), бета-блокаторами (n=4). Пациенткам № 1, 2 и 3 были назначены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, одной (№ 4) — антагонисты рецепторов ангиотензина, но они были в дальнейшем отменены в связи с симптомной гипотензией. У трех пациенток были наджелудочковые нарушения ритма (ФП, трепетание предсердий), пациентке № 2 был имплантирован постоянный электрокардиостимулятор VVI по поводу синдрома слабости синусового узла, у остальных (табл. 3) — кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) для профилактики ВСС.

Декомпенсация ХСН, потребовавшая инотропной поддержки и перевода в отделение реанимации, была у пациентки № 1; далее в течение 3 нед. ей проводили экстракорпоральную мембранную оксигенацию с последующей имплантацией бивентрикулярной системы экстракорпоральной механической поддержки кровообращения (МПК) Berlin Heart “EXCOR” [13], которая продолжалась 250 сут., вплоть до ТС. Инфекционные осложнения (пневмония и гайморит) развились только у этой больной.

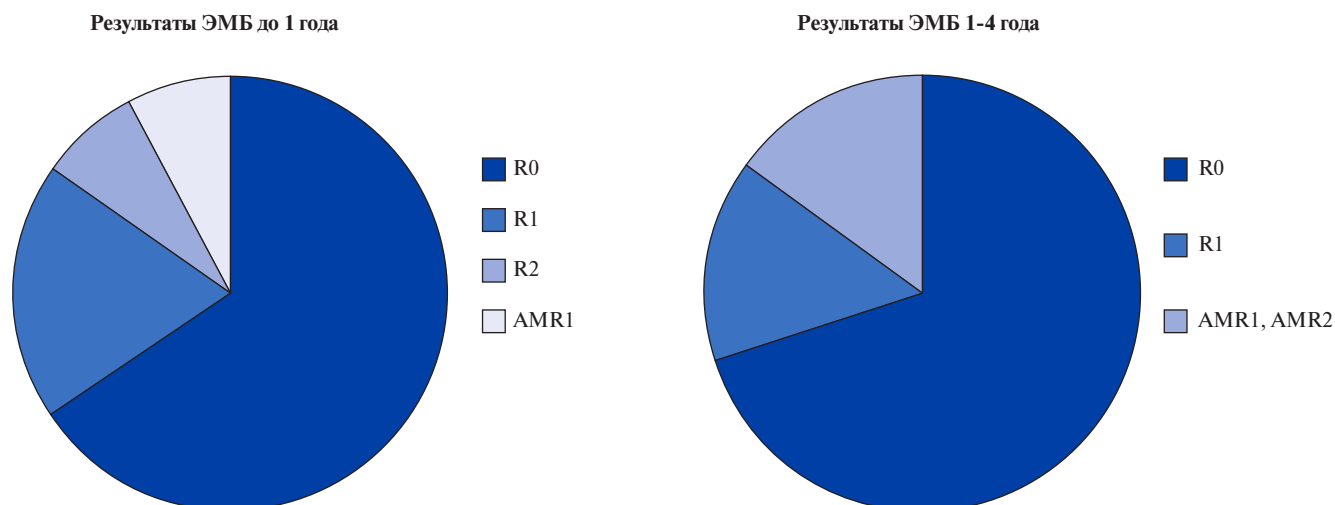


Рис. 2. Результаты ЭМБ пациентов.

Примечание: клеточное отторжение (по степеням — R0, R1, R2); гуморальное отторжение (по степеням — AMR1, AMR2).

По результатам HLA-типирования пациентки № 1, № 2 и № 4 были высоко сенсibilизированы к антигенам HLA I и/или II класса. HLA-сенсibilизация до ТС была вызвана применением МПК (№ 1) и беременностью в анамнезе (№ 2, № 4). У пациентки № 1 была положительная проба на перекрестную совместимость (cross-match); ей проведена десенсibilизирующая терапия [14]: 10 сеансов каскадной плазмофильтрации (плазмаферез), введен иммуноглобулин в дозе 0,5 г/кг (суммарно 200 г), после чего уровень предсуществующей сенсibilизации к HLA антигенам существенно снизился [14]. Перед ТС cross-match реакция у всех реципиентов была отрицательной.

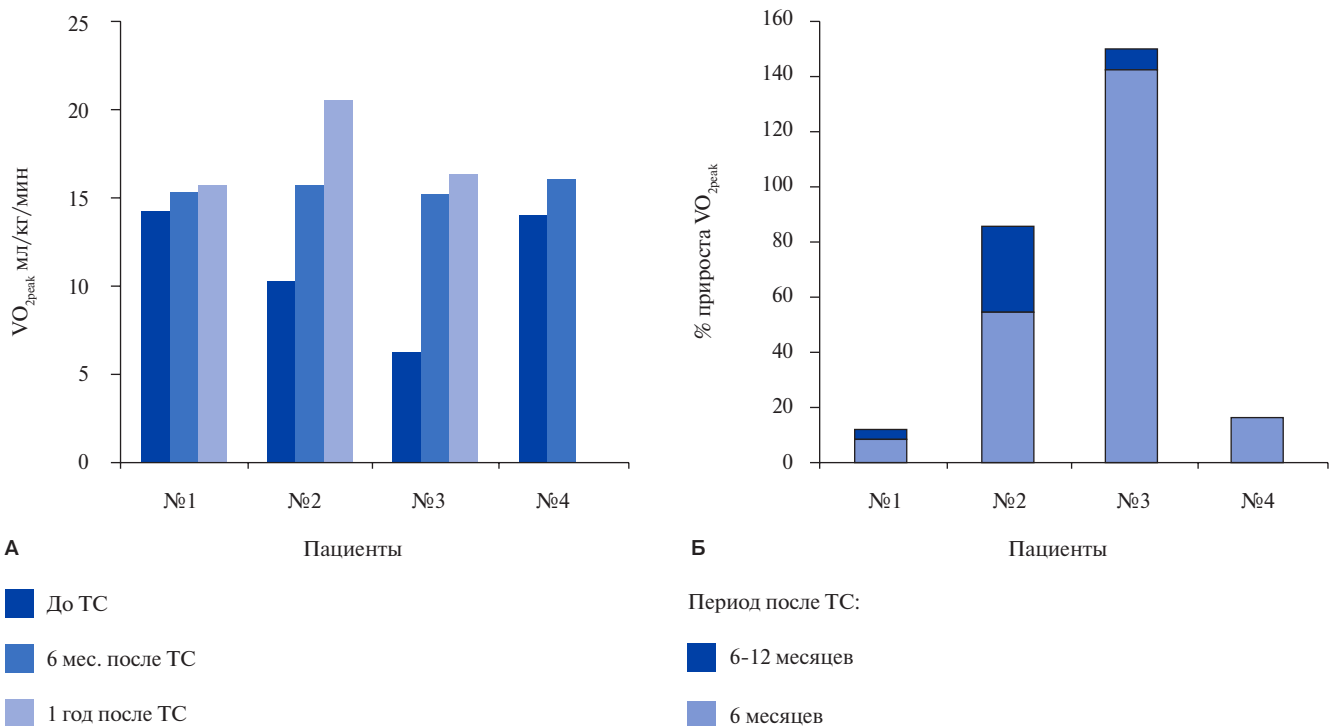
**Особенности ТС и ранний послеоперационный период.** ТС была выполнена от доноров женского пола (Ме возраста =44,5 лет [33;49]) без дисфункции миокарда и стенозов коронарных артерий. Продолжительность оперативного вмешательства составила 265-544 мин (максимально — у пациентки, находившейся на МПК); длительность экстракорпорального кровообращения — 100-360 мин. Интраоперационной и госпитальной смертности не было. Ранний послеоперационный период сопровождался умеренной бивентрикулярной СН, успешно скорректированной медикаментозной терапией. Инотропная поддержка проводилась в течение 2-8 сут. Пациенты находились в отделении реанимации 4-13 сут. В течение 1 мес. после операции у пациентки № 2 развилась претампонада сердца с частичным коллапсированием правого предсердия и коллапсированием ПЖ, в связи с чем выполнена фенестрация перикарда.

Все пациентки получали четырехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (ингибиторы кальциневрина, микофеноловая кислота, глюкокортикостероиды (ГКС), базиликсимаб) [14], особенностью которой была высокая чувствительность в виде развития агранулоцитоза, который был успешно проле-

чен. Всем пациентам проводилось введение колоние-стимулирующего фактора, и после редуцирования иммуносупрессивной терапии (перевод на сочетание такролимус+метилпреднизолон) агранулоцитоз не рецидивировал. В связи с хронической лейкопенией и эпизодами агранулоцитоза, две пациентки получают микофеноловую кислоту в дозе 180 мг/сут. Пациентке № 3 планируется проведение конверсии на эверолимус в связи с прогрессией почечной дисфункции. На фоне редукции иммуносупрессивной терапии кризов отторжения не было. У пациентки № 2, начиная с раннего послеоперационного периода, назначение микофеноловой кислоты сопровождалось выраженным снижением уровней лейкоцитов и нейтрофилов, поэтому она получала терапию комбинацией такролимуса с ГКС, которая спустя 1,5 года после ТС, учитывая предсуществующую сенсibilизацию, эпизод AMR1 на 4-й нед. после ТС и развитие остеопороза, была заменена на комбинацию такролимус+эверолимус.

**Отдаленный период после ТС.** Время наблюдения после ТС составило 30,9 (диапазон 3,9-46,2) мес. В эти сроки проявлений ХСН не было. Среди инфекционных осложнений нужно отметить развитие у пациентки № 3 двух внебольничных двусторонних полисегментарных пневмоний, в т.ч. инвазивного аспергиллеза легких (проведена терапия вориконазолом в течение 6 мес.), которые были успешно пролечены. Также у всех больных имели место эпизоды острой респираторной вирусной инфекции, острого бронхита и/или синусита в осенне-зимние периоды.

**Мониторинг отторжения.** По результатам повторных ЭМБ до 1 года (n=25): частота случаев R0 — 64% (n=16), R1 — 20% (n=5), R2 — 8% (n=2), AMR1 — 8% (n=2); после 1 года (n=14): R0 — 71,4% (n=10), R1 — 14,3% (n=2), AMR1 и AMR2 — 14,3% (n=2) (рис. 2).



**Рис. 3.** Результаты пикового поглощения кислорода (VO<sub>2peak</sub>) по данным кардиореспираторного теста у пациентов с АДПЖ: **А** — динамика VO<sub>2peak</sub> в абсолютных единицах; **Б** — динамика VO<sub>2peak</sub> в проценте от исходного значения.

**Сокращение:** ТС — трансплантация сердца.

**Таблица 4**

**Результаты ЭхоКГ через 1 год после ТС**

№	ФВ ЛЖ, %	ДЛА сист., мм рт.ст.	КДО, мл	КСО, мл	ЛП, мм	ПП, мм	FAC
1	59	31	52	22	3,3	4,2	43
2	60	28	78	31	4,5	4,6	37
3	59	33	60	25	4,5	5,4	51

**Сокращения:** КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, FAC — fractional area change.

Все эпизоды клеточного отторжения (R2) были диагностированы в течение первого месяца после ТС в период подбора иммуносупрессивного режима. В случае развития криза отторжения (острое клеточное отторжение R2, рисунок 3) проводилась пульс-терапия ГКС (метилпреднизолоном) с положительным эффектом по результатам контрольных ЭМБ. За время наблюдения от 1 до 3 лет гуморальное отторжение было выявлено только у пациентки № 2 при отсутствии HLA-сенсibilизации и отрицательной динамики по результатам ЭхоКГ. Во всех случаях течение было бессимптомное и не сопровождалось дисфункцией миокарда по данным ЭхоКГ. Через 1 год после ТС у пациентки № 1, имевшей предшествующую сенсibilизацию, выявлено нарастание PRA до 53,3% (донор-неспецифичные антитела к HLA II класса) при отсутствии клеточного и гуморального отторжения; отрицательной динамики ЭхоКГ показателей не было. Проведение десенсibilизирующей терапии не требовалось [13].

По результатам коронарографии у 3 из 4 реципиентов, данных за васкулопатию аллографта коронарных сосудов не было получено.

*Динамика структурно-функциональных показателей миокарда и физической работоспособности.* Через 1 год после ТС по результатам ЭхоКГ функция ЛЖ была в пределах нормы (табл. 4). Срок наблюдения после ТС пациентки № 4 не достиг 1 года, в связи с чем ее данные не были включены в таблицу.

По результатам кардиоресинхронизирующей терапии, через 1 год после ТС выявлено ожидаемое увеличение толерантности к физической нагрузке по сравнению с данными до операции, отмечена положительная динамика VO<sub>2peak</sub> (16,3 мл/мин/кг (диапазон 15,7-20,5 мл/мин/кг), 65% (диапазон 46-75%) от должной величины) и Ve/VCO<sub>2</sub> (37,1 (диапазон 30,0-42,8)) (рис. 3).

У двух реципиентов (№ 2, № 3) после ТС была зарегистрирована частая желудочковая экстрасистолия (ЖЭ), в связи с чем проводится антиаритмиче-

ская терапия соталолом с положительным эффектом. С целью урежения частоты сердечных сокращений пересаженного сердца у пациентки № 1 проводится терапия Ивабрадином (10 мг/сут.), достигнутый уровень частоты сердечных сокращений — 90-105 уд./мин.

### Обсуждение

Более чем в половине случаев АДПЖ выявляют патогенные варианты в наиболее типичных генах десмосомных белков (*DSC2*, *DSG2*, *DSP*, *JUP*, *PKP2*, *TMEM43*). Мутации же в генах *CTNNA3*, *DES*, *LMNA*, *PLN*, *FLNC*, *RYR2*, *TGFB3*, *TTN* при АДПЖ определяются значительно реже и чаще представлены в виде отдельных клинических описаний [1]. Среди представленных пациенток с АДПЖ, перенесших ТС в связи с развитием значимой систолической дисфункции и вовлечением ЛЖ, только у одной больной определялись причинные варианты в десмосомных генах, при этом у пациентки отмечалось одновременное присутствие двух уникальных варианта гена *PKP2*, что, возможно, и явилось причиной манифестации заболевания до 18 лет и быстрого вовлечения в процесс ЛЖ. В остальных трех описанных случаях причиной АДПЖ были патогенные и вероятно патогенные варианты в генах структурных белков, белков ионных каналов и генов саркомерных белков. Таким образом, можно предположить, что развитие систолической дисфункции ЛЖ с необходимостью выполнения ТС может быть ассоциировано с особым генетическим спектром заболевания, а наличие у пациентов с АДПЖ патогенных вариантов в десмосомных генах является фактором риска включения таких пациентов в ЛОТС.

Учитывая риск наследования генетической патологии у родственников, а также длительное бессимптомное течение заболевания, при выявлении АДПЖ необходимо обследовать родственников пациентов: ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, а также генотипирование [2, 3], что подтверждается результатами нашего исследования.

В настоящее время при АДПЖ рекомендован персонифицированный подход, включающий профилактику синкопе и внезапной сердечной смерти: антиаритмические препараты и имплантацию ИКД, а ТС рассматривается при прогрессировании право- или левожелудочковой ХСН, в т.ч. и бивентрикулярная, с развитием дилатационной кардиомиопатии [1].

Согласно Gesaro GD, et al., ТС является эффективным методом лечения пациентов с АДПЖ при

развитии ХСН и дает возможность подтвердить диагноз патоморфологически [6]. В 2017г было опубликовано первое крупное исследование, в котором больные в ЛОТС были разделены на 2 группы: с АДПЖ (73 из 35138 пациентов) и другим генезом ХСН (ишемическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия и т.д.). Группа пациентов с АДПЖ характеризовалась меньшей частотой применения МПК, более низким диастолическим давлением в легочной артерии и давлением заклинивания легочных капилляров по сравнению с пациентами ( $p < 0,001$ ) [5]. Согласно опыту нашего Центра, одной из четырех пациенток до проведения ТС потребовалась МПК [13].

По результатам Jacobson P, et al., анемия и лейкопения, индуцированные микофенолата мофетиллом, могут быть ассоциированы с одиночным нуклеотидным полиморфизмом [15]. В настоящее время данных о том, есть ли взаимосвязь между генетическими мутациями, приводящими к развитию АДПЖ, и необходимостью минимизации иммуносупрессивной терапии, недостаточно. По нашим результатам всем четырём пациентам с АДПЖ потребовалась минимизация терапии (доза микофеноловой кислоты снижена до 180 мг/сут.), что не сопровождалось развитием отторжения трансплантата в отдаленном периоде наблюдения. Необходимо продолжить изучение данной особенности на большей когорте реципиентов после ТС солидных органов.

### Заключение

АДПЖ редкое заболевание в структуре генеза терминальной ХСН у больных в ЛОТС. Необходима диагностика данной патологии для своевременного оказания полноценной высокотехнологичной помощи (ИКД, ТС). Согласно нашим результатам, в десмосомных генах только у одной из четырех пациенток определялись причинные варианты кардиомиопатии, а наличие двух уникальных генетических вариантов в гене *PKP2* наблюдалось только у больной детского возраста. Особенностью ведения после ТС было развитие агранулоцитоза, что еще раз подчеркивает необходимость персонифицированного подхода к подбору иммуносупрессивной терапии.

**Отношения и деятельность.** Работа выполнена при поддержке гранта СПбГУ 11934817 и гранта РФФИ 19-015-00313.



## Литература/References

- McNally E, MacLeod H, Dellefave-Castillo L. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Gene Reviews*. 2017;1-31.
- Dalal D, Nasir K, Bomma C, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia: A United States Experience. *Circulation*. 2005;112:3823-52. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542266.
- Tedford RJ, James C, Judge DP, et al. Cardiac transplantation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(3):289-93. doi:10.1016/j.jacc.2011.09.051.
- Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al. on behalf of the American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e1-e46. doi:10.1161/CIR.0000000000000560.
- DePasquale ES, Cheng RK, Deng MC, et al. Survival after heart transplantation in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure*. 2017;23(2):107-12. doi:10.1016/j.cardfail.2016.04.020.
- Gesaro GD, Mina C, Ruperto C, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Heart Transplantation: Two Cases. *Journal of Cytology Histology*. 2016;7(1):388-3. doi:10.4172/2157-7099.1000388.
- DePasquale ES, Cheng RK, Baas A, et al. Outcomes of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC) Post Heart Transplant (HT), *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013;32, 4, Supplement:S23. doi:10.1016/j.healun.2013.01.040.
- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Proposed modification of the task force criteria. *EJH*. 2010;31(7):806-14 doi:10.1093/eurheartj/ehq025.
- Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 Working Formulation for the Standardization of the Nomenclature in the Diagnosis of Heart Rejection. *JHLT*. 2005;17:10-20. doi:10.1016/j.healun.2005.03.019.
- Colvin MM, Cook JL, Chang P, et al. on behalf of the American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Antibody-Mediated Rejection in Cardiac Transplantation: Emerging Knowledge in Diagnosis and Management. A Scientific Statement From the American Heart Association, endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2015;131:1608-39. doi:10.1161/CIR.0000000000000093.
- Kostareva AA, Gudkova AY, Pervunina TM, et al. Genetic spectrum of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskii vestnik*. 2017;1:39-46. (In Russ.) Костарева А.А., Гудкова А.Я., Первунина Т.М. и др. Генетический спектр идиопатической рестриктивной кардиомиопатии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2017;1:39-46.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. on behalf of the 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 Medicine*. 2015;17(5):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
- Simonenko MA, Pervunina TM, Fedotov PA, et al. The experience of pediatric heart transplantation on North-West of Russian Federation, *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018;20(2):37-46. (In Russ.) Симоненко М.А., Первунина Т.М., Федотов П.А. и др. Опыт трансплантации сердца у детей в Северо-Западном Федеральном округе Российской Федерации, *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018;20(2):37-46. doi:10.15825/1995-1191-2018-2-37-46.
- Constanzo MR, Dipchand A, Starling R. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. Task Force 1: Perioperative Care of the Heart Transplant Recipient. *JHLT*. 2010;1-54.
- Jacobson PA, Schladt D, Getting WS, et al. Genetic determinants of mycophenolate related anemia and leucopenia following transplantation. *Transplantation*. 2011;91(3):309-16. doi:10.1097/TP.0b013e318200e971.