

Л.Б.Митрофанова, О.В.Бещук, Р.Б.Татарский, Д.С.Лебедев

АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ВОЗМОЖНЫЕ СОЧЕТАНИЯ И РОЛЬ В ГЕНЕЗЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ

ФГУ «ФЦ сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

С целью выявления морфологических маркеров как врожденной, так и приобретенной патологии у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка изучен материал эндомикардиальных биопсий 57 пациентов с желудочковыми нарушениями ритма (37 женщин и 20 мужчин, средний возраст 48 ± 12 лет) и аутопсийный материал 2 больных (женщина 43 лет и мужчина 69 лет), умерших внезапно от фибрилляции желудочков.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, миокардит, желудочковые нарушения ритма, эндомикардиальная биопсия, иммуногистохимическое исследование, энтеровирус, аденовирус, парвовирус.

To reveal morphological markers of both hereditary and acquired alterations in patients with the arrhythmogenic right ventricle dysplasia, endocardial biopsy samples of 57 patients with ventricular arrhythmias (37 women, 20 men, age 48 ± 12 years) and autopsy samples of 2 subjects (a 43 year old female and a 69 year old male) suddenly deceased due to ventricular fibrillation were assessed.

Key words: arrhythmogenic right ventricle dysplasia, myocarditis, ventricular arrhythmias, endomyocardial biopsy, immunohistochemical study, enterovirus, adenovirus, parvovirus.

Аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка (АКПЖ) относят к первичным, генетически обусловленным кардиомиопатиям с аутосомно-доминантным и рецессивным типом наследования. АКПЖ - болезнь дисфункции десмосом. Мутации идентифицированы в генах, кодирующих белки межклеточных соединений: десмоплактине, десмоглеине, десмоколлинине, плакофиллине-2, плакоглобине, а также в гене ринодиновых рецепторов кардиомиоцитов RyR2 и гене трансформирующего фактора роста TGF- β , который играет важную роль в воспалении [9, 11, 19]. Несмотря на большой прогресс в изучении молекулярно-генетических аспектов заболевания, патогенез АКПЖ остается неизвестным [7]. Не у всех пациентов удается установить наследственный характер патологии. Более чем у 75% из них выявляют острый или хронический миокардит с вовлечением левого желудочка [6, 13].

Клинически заболевание характеризуется различными желудочковыми нарушениями ритма и плохим прогнозом, гистологически - липоматозом или сочетанием его с фиброзом на фоне дегенеративных изменений и апоптоза кардиомиоцитов [14]. Считается, что липоматоз начинается в средних слоях миокарда, распространяясь к эпикарду. По мере прогрессирования заболевания стенка правого желудочка становится более тонкой, формируется аневризма. Липоматоз и фиброз может наблюдаться и в левом желудочке, однако, независимое вовлечение его бывает крайне редко [4].

Несмотря на пристальный интерес кардиологов к АКПЖ вследствие высокого риска внезапной смерти больных, как при жизни, так и при аутопсийном исследовании данная патология часто пропускается. Остаются неизвестными причины прогрессии заболевания. Поэтому целью нашего исследования явилось обнаружения морфологических маркеров как врожденной, так и приобретенной патологии у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка, в

том числе присутствия кардиотропных вирусов в кардиомиоцитах и сосудах миокарда.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом исследования послужили эндомикардиальные биопсии 57 пациентов с желудочковыми нарушениями ритма (37 женщин и 20 мужчин, средний возраст 48 ± 12 лет), аутопсийный материал 2 больных (женщина 43 лет и мужчина 69 лет), умерших внезапно от фибрилляции желудочков, материалы историй болезней. Из 57 больных 13 страдали АКПЖ, 18 - активным или хроническим миокардитом, 8 - миокардитическим кардиосклерозом, 6 - гипертрофической кардиомиопатией, 2 - первичным амилоидозом; у 2 была липома сердца, у 1 - фиброзно-мышечная дисплазия интрамикардиальных артерий, у 6 - гипертрофия и белковая дистрофия кардиомиоцитов с миоцитоллизом. Аутопсийное исследование в обоих случаях выявило наличие аритмогенной дисплазии правого желудочка. Во всех случаях проводилось гистологическое исследование парафиновых срезов миокарда правого желудочка из зоны верхушки сердца, межжелудочковой перегородки, в 2 аутопсийных наблюдениях дополнительно изучали срезы боковой, передней, задней стенок обоих желудочков, задней стенки правого предсердия, синусного и атриовентрикулярного узла, пучка Гиса.

Использовались окраски гематоксилином с эозином, по ван Гизону, трихромом Массона, азуром-эозином, конго красным с последующей поляризационной микроскопией и морфометрией. Иммуногистохимическое исследование парафиновых срезов миокарда правого желудочка и межжелудочковой перегородки проводилось у 7 больных с АКПЖ, 7 - с миокардитом и 8 - с миокардитическим кардиосклерозом (2 группы сравнения). В группу миокардитов вошел случай

© Л.Б.Митрофанова, О.В.Бещук, Р.Б.Татарский, Д.С.Лебедев

сочетания активного миокардита с АКПЖ. Использовались реактивы фирмы ДАКО: антитела к VP1 энтеровирусам, HSV-1 (к вирусу простого герпеса 1 типа), цитомегаловирусу, LMP вируса Эпштейна-Барр, CD3, CD4, CD8, CD20, CD68-антигенам, а также фирмы Chemicon: к аденовирусу, парвовирусу В19, вирусу герпеса 6 типа и фирмы Novocastra к вирусу гепатита С. Во всех препаратах подсчитывался процент клеток с экспрессией антигенов. В каждой иммуногистохимической реакции проводилось негативное и позитивное контрольное исследование.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Гистологическое исследование биоптатов миокарда больных АКПЖ выявило липоматоз, составляющий в среднем $30 \pm 15\%$ их площади; липоматоз в сочетании с очаговым перимускулярным фиброзом у 10 из 13 пациентов. Дистрофические изменения и атрофия кардиомиоцитов определялись во всех 13 случаях, а в сочетании с нормотрофией и неравномерной гипертрофией - у 7 человек. Иммуногистохимическое исследование (табл. 1) во всех наблюдениях АКПЖ, так же, как и в группах сравнения с миокардитом и миокардитическим кардиосклерозом, обнаружило экспрессию VP1 - антигена энтеровирусам в цитоплазме кардиомиоцитов, гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов сосудов (рис. 1 - см. на цветной вклейке). Антиген аденовируса был выявлен в ядрах кардиомиоцитов и единичных лимфоцитах с макрофагами в 2 из 7 случаев, антиген парвовируса В19 - в 4 случаях (рис. 2, 3 - см. на цветной вклейке).

Экспрессии антигенов вирусов простого герпеса 1 типа, герпеса 6 типа, в биоптатах больных с АКПЖ не обнаружили, тогда как в группах сравнения антигены вирусов герпеса 1 и 6 типа определялись в лимфоцитах и макрофагах, вируса герпеса 1 типа - в единичных кардиомиоцитах и фибробластах, а в одном случае сочетания АКПЖ с активным миокардитом у носителя вируса гепатита С этот вирус вместе с энтеровирусами выявили в кардиомиоцитах и макрофагах при отсутствии клиники гепатита. Экспрессия антигенов цитомегаловируса и LMP вируса Эпштейна-Барр не обнаружена как у больных АКПЖ, так и в группах сравнения. Подсчет иммуногистохимически фенотипированных лимфоцитов (во всех случаях присутствовали CD8-положительные цитотоксичные Т-лимфоциты и CD4-положительные Т-хелперы) и макрофагов на 1 мм^2 показал, что в каждом наблюдении группы АКПЖ было до 14 лимфоцитов и до 5 клеток с экспрессией CD68 на 1 мм^2 , что исключает миокардит. Таким образом, все больные с АКПЖ, также как и пациенты с миокардитом и миокардитическим кардиосклерозом, были инфицированы вирусами. Приводим 2 случая АКПЖ, впервые выявленной при аутопсийном исследовании.

Мужчина 69 лет поступил в стационар с диагнозом: гипертоническая болезнь III стадии, ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения III функционального класса, постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда 7 лет назад), безболевая ишемия миокарда, полная блокада левой ножки пучка

Гиса, частая желудочковая экстрасистолия, сердечная недостаточность IIА, II функционального класса. Больной умер внезапно во сне. Эхокардиографическое исследование и магнитно-резонансная томография сердца не проводились. Пациент воспитывался в детском доме, сведений о родственниках не имел.

На вскрытии все полости сердца были расширены, пустые, переднебоковая стенка правого желудочка выбухала, была истончена до 1-2 мм (без учета трабекул). Стенка левого желудочка имела толщину 1,4 см, масса сердца 480 г. На разрезе миокард правого желудочка был розовато-коричневый с желтыми пятнами, миокард левого желудочка - однородный, розовато-коричневый, без рубцов. Коронарные артерии имели широкий просвет и гладкую интиму. При гистологическом исследовании в правом желудочке были обнаружены атрофия, белковая дистрофия кардиомиоцитов, одиночные лимфоидные инфильтраты численностью до 10 клеток, очаговый фиброз и липоматоз более 30% площади стенки (рис. 4 - см. на цветной вклейке). В стенке правого предсердия выявлялись гипертрофия кардиомиоцитов, липоматоз более 40% площади, фиброз и дисконкомплексация мышечных волокон хаотичного типа вне зон липоматоза и фиброза.

Выраженный липоматоз определялся также в зонах синусного и атриовентрикулярного узлов, а в сочетании с фиброзом - в межжелудочковой перегородке, вокруг пучка Гиса, его ножек, местами замещающая их мышечные волокна. Липоматоза и фиброза стенок левого желудочка не было. Во всех отделах сердца отмечалась фрагментация мышечных волокон, субсегментарные многорядные контрактуры и миоцитоллизис при поляризационной микроскопии. В качестве основного заболевания был поставлен диагноз АКПЖ, в качестве непосредственной причины смерти - фибрилляция желудочков. Особенностью случая явилось обнаружение дисконкомплексации мышечных волокон в стенке правого предсердия, липоматоза и фиброза межжелудочковой перегородки и специализированных образований проводящей системы сердца. Признаков ИБС не было выявлено!

Женщина 43 лет поступила в стационар по экстренным показаниям с диагнозом острая левосторонняя плевропневмония. Пациентка жаловалась на боли за грудиной в течение 1,5 месяцев. Был поставлен диагноз ИБС, стенокардии напряжения I функционального класса. Смерть больной наступила ночью, внезапно. Эхокардиографическое исследование и магнитно-резонансная томография сердца не проводились. Из разговора с родственниками стало известно, что все женщины в роду умирают внезапно в молодом или среднем возрасте.

На вскрытии полости сердца были резко расширены, пустые. Отмечалась аневризма переднебоковой стенки и верхушки правого желудочка с истончением стенки до 1 мм. В остальных отделах толщина правого желудочка была 2-3 мм. При этом трабекулярный рисунок с толщиной трабекул до 5-6 мм был резко выражен, с образованием глубоких межтрабекулярных «синусов». Толщина стенки левого желудочка была

1,2 см, трабекулярный рисунок обычный, трабекулы не утолщены, масса сердца 436 г. На разрезе миокард правого желудочка был розовато-коричневый с желтыми пятнами, миокард левого желудочка - коричне-

вый, с неравномерным полнокровием. В коронарных артериях отмечался атеросклероз III стадии, 5 степени со стенозом 60% просвета левой огибающей артерии за счет тромбоза нестабильной бляшки.

Таблица 1.

Количество клеток в эндомикардиальных биопсиях, инфицированных различными вирусами при АДПЖ, миокардите и миокардитическом кардиосклерозе

Заболевание	№ случая	Количество клеток с экспрессией антигенов:					
		энтеровирусов	аденовируса	парвовируса В19	герпеса 6 типа	простого герпеса 1 типа	гепатита С
АКПЖ	1	60% КМЦ	нет	9% КМЦ	нет	нет	нет
	2	80% КМЦ, 100% ГМК	нет	нет	нет	нет	нет
	3	60% КМЦ	нет	31% КМЦ	нет	нет	нет
	4	100% КМЦ, ГМК, Э	нет	нет	нет	нет	нет
	5	100% КМЦ, ГМК, Э	50% КМЦ, единич. Лф и Мф	нет	нет	нет	нет
	6	80% КМЦ, 100% ГМК и Э	56% КМЦ	30% КМЦ	нет	нет	нет
	7	100% КМЦ, ГМК, Э	нет	29% КМЦ	нет	нет	нет
Мт	1	80% КМЦ	нет	30% КМЦ	единич. Лф и Мф	единич. Фб	нет
	2	60% КМЦ, 100% Мф и Э	нет	нет	единич. Лф и Мф	нет	нет
	3	90% КМЦ	32% КМЦ	17% КМЦ, единич. Э	нет	нет	нет
	4	95% КМЦ, 100% ГМК, Э и единич. Фб	единич. Лф	46% КМЦ, единич. Лф, Э	единич. Лф и Мф	нет	нет
	5	100% КМЦ, ГМК, Э	нет	нет	единич. Лф и Мф	нет	49% КМЦ и единич. Мф
	6	100% КМЦ, ГМК, Э	нет	25% КМЦ, единич. Э	нет	нет	нет
	7	50% КМЦ, 100% ГМК, Э и единич. Фб	10% КМЦ, единич. Мф	нет	нет	нет	нет
МК	1	100% КМЦ, ГМК, Э	нет	нет	нет	нет	нет
	2	100% КМЦ, ГМК, Э	нет	36% КМЦ	нет	нет	нет
	3	60% КМЦ	нет	нет	нет	нет	нет
	4	60% КМЦ	нет	нет	нет	нет	нет
	5	90% КМЦ	43% КМЦ, единич. Лф, Мф	нет	нет	1% КМЦ	нет
	6	80% КМЦ	15% КМЦ	нет	единич. Мф	нет	нет
	7	70% КМЦ, 100% ГМК и Э	нет	14% КМЦ	единич. Мф	нет	нет
	8	100% КМЦ	нет	15% КМЦ и Э	нет	нет	нет

где, АКПЖ - аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, Мт - миокардит, МК - миокардитический кардиосклероз, КМЦ - кардиомиоциты; ГМК - гладкомышечные клетки, Э - эндотелиоциты сосудистых стенок; Фб - фибробласты; Мф - макрофаги; Лф - лимфоциты

При гистологическом исследовании миокарда левого желудочка определялись фрагментация мышечных волокон, гипертрофия кардиомиоцитов, отек стромы, полнокровие синусов, капилляров, спазм интрамуральных артерий с отслойкой эндотелия и дистрофией гладкомышечных клеток, лейкоцитарные стазы, очаговое плазматическое пропитывание интимы интрамуральных артерий, при поляризационной микроскопии - участки цитолиза и феномен гиперрелаксации саркомеров (3-4 балла), сегментарные контрактуры мышечных волокон III степени (2-3 балла). Архитектоника стенок правого желудочка была полностью нарушена за счет: 1) фиброзно-мышечных тяжей, идущих от эпикарда к эндокарду, между которыми находились перпендикулярно расположенные пучки мышечных волокон (пучковый тип дисконкомплексации); 2) крупных участков жировой ткани (25-50% площади), среди которой хаотично располагались мышечные волокна с дистрофией, атрофией, нормотрофией и гипертрофией кардиомиоцитов (рис. 5, 6 - см. на цветной вклейке).

Определялся длительный спазм интрамуральных артерий с отслойкой эндотелия, полнокровием капилляров. В задней стенке правого предсердия отмечались липоматоз, мелкоочаговый фиброз и дисконкомплексация мышечных волокон хаотичного типа. Выявлялся липоматоз области синусного и атрио-вентрикулярного узлов, липоматоз и фиброз области пучка Гиса. После гистологического исследования патологоанатомический диагноз был сформулирован следующим образом: основное заболевание - ИБС, атеросклероз коронарных артерий III стадии, 5 степени со стенозом 60% нестабильной атеросклеротической бляшкой левой огибающей артерии, длительный спазм интрамуральных артерий, острая коронарная недостаточность (ишемия до 40 мин); фоновое заболевание - АКПЖ, некомпактный миокард правого желудочка; осложнение - фибрилляция желудочков. Особенностью случая является сочетание АКПЖ с некомпактным миокардом правого желудочка и ИБС. Так же, как и в предыдущем случае, были обнаружены дисконкомплексация мышечных волокон в стенке правого предсердия, липоматоз и фиброз межжелудочковой перегородки и специализированных образований проводящей системы сердца.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Иммуногистохимическое исследование показало инфицированность кардиомиоцитов вирусами всех больных с АКПЖ, что соответствует данным других авторов [2, 3]. При этом в большинстве случаев выявлялось сочетание инфекционных агентов: энтеровирусов с аденовирусом, энтеровирусов с парвовирусом В19 или сразу трех вирусов. Спектр вирусов соответствует общеевропейскому, наиболее часто выявляемому при миокардитах и дилатационной кардиомиопатии [10]. Только в 1 из 13 случаев АКПЖ сопровождалась миокардитом смешанной этиологии - сочетание энтеровирусов с вирусом гепатита С. У умерших больных также не было обнаружено признаков миокардита. Таким образом, в отличие от других авторов, мы гораздо реже

наблюдали сочетание АКПЖ с активным миокардитом [1]. Вероятнее всего, выявление антигенов вирусов в кардиомиоцитах и клетках сосудов свидетельствует об их персистенции после перенесенного миокардита. Мелкоочаговый фиброз, определяемый при АКПЖ, может быть результатом перенесенного воспаления, некроза кардиомиоцитов, а липоматоз - результатом их апоптоза. Известно, что энтеровирусная инфекция приводит к апоптозу кардиомиоцитов через активацию синтеза кальцинейрина с последующим синтезом проапоптозных членов Bcl-2-семейства [20], а аденовирусный протеин E4orf4, включаясь в синтез белка клетки хозяина, активирует р53-независимую программу клеточной смерти [16]. Кроме того, проходя через цитоплазму, аденовирусный E4orf4 стимулирует активность кальпаина с последующим апоптозом клетки [15]. Парвовирус В19 также способен вызвать запрограммированную клеточную смерть. NS1- протеин этого вируса инициирует апоптоз через активацию каспаз 3 и 9, а VP1 - через активацию цитотоксичных Т-лимфоцитов, которые были обнаружены во всех наших случаях с АКПЖ [5, 8].

С другой стороны, многочисленные молекулярно-генетические исследования абсолютно убеждают в наследственном характере большинства случаев с АКПЖ. Результаты двух приведенных аутопсийных исследований также свидетельствуют в пользу врожденного генеза кардиомиопатии. На наш взгляд, присутствие дисконкомплексации мышечных волокон в стенке правого предсердия вне зон липоматоза и фиброза является дополнительным подтверждением этого факта, равно как сочетание данного заболевания с изолированным некомпактным миокардом правого желудочка у пациентки, в семье которой все женщины умирали внезапно в молодом или среднем возрасте. В литературе нам встретилось только одно сообщение о сочетании некомпактного миокарда правого желудочка с АКПЖ у 21-летнего юноши [17]. Гистологическое исследование в этом случае не выполнялось. Очевидно, речь идет о новом синдроме. Миокард правого желудочка в нашем наблюдении сформирован по типу эмбрионального, в отличие от левого желудочка, где мышечные пучки располагаются параллельно друг другу. В обоих аутопсийных наблюдениях отмечался липоматоз и фиброз специализированных образований проводящей системы сердца, которые также могут быть причиной аритмий [12, 18].

Во всех исследованных нами случаях с АКПЖ обращает на себя внимание прогрессирующая атрофия мышечных волокон, которая, по-видимому, генетически детерминирована. На наш взгляд, именно атрофия кардиомиоцитов является ведущим звеном в процессе дилатации, формировании аневризмы желудочка и прогрессирующей сердечной недостаточности.

Таким образом в результате исследования пациентов с АКПЖ были выявлены морфологические маркеры как врожденной, так и приобретенной патологии, в частности, присутствие кардиотропных вирусов в кардиомиоцитах и сосудах миокарда; вероятнее всего, вирусная инфекция является триггером прогрессии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Basso C., Thiene G., Corrado D. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy or myocarditis? // *Circulation*. - 1996. - Vol. 94. - P.983-991.
2. Bowles N.E., Ni J., Marcus F., Towbin J. The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy // *J Am Coll Cardiol*. - 2002. - Vol. 39. - P.892-895.
3. Calabrese F., Basso C., Carturan E. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia: is there a role for viruses? // *Cardiovascular Pathology* - 2006. - Vol. 15. - P.11-17.
4. Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia // *Trans Am Clin Climatol Assoc*. - 2008. - Vol.119. - P.273-288.
5. Duechting A., Tschöpe C., Kaiser H. et al. Human parvovirus B19 NS1 protein modulates inflammatory signaling by Activation of STAT3/PIAS3 in human endothelial cells // *J Virol*. - 2008. - Vol.86. - P.7942-7952.
6. Fontaine G., Fontaliran F., Zenati O. et al. Fat in the heart. A feature unique to the human species? Observational reflections on an unsolved problem // *Acta Cardiol*. - 1999. - Vol.54. - P.189-194.
7. Fontaine G., Mallat Z., Fornes P, et al. Etiopathogenesis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia // *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. - 2000. - Vol. 49. - P.37-47.
8. Franssila R., Auramo J., Modrow S. et al. T-helper cell - mediated interferon - gamma expression after human parvovirus B19 infection: persisting VP2-specific and transient VP1u-specific activity // *Clin Exp Immunol*. - 2005. - Vol. 142. - P. 53-61.
9. Heuser A., Plovie E.R., Ellionor P.T. et al. Mutant desmocollin-2 causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Am J Hum Genet*. - 2006. - Vol. 79. - P.1081-1088.
10. Kühn U., Pauschinger M., Noutsias M. et al. High prevalence of Viral Genomes and Multiple Viral Infections in the Myocardium of Adults with "idiopathic" left Ventricular Dysfunction // *Circulation*. - 2005. - Vol.111. - P.887-893.
11. Li D., Ahmad F., Gardner M.J. et al. The locus of a novel gene responsible for arrhythmogenic right-ventricular dysplasia characterized by early onset and high penetrance maps to chromosome 10p12-p14 // *Am J Hum Genet*. - 2000. - Vol. 66. - P.148-156.
12. Lotkowski D., Grzybiak M., Kozłowski D. et al. A microscopic view of false tendons in the left ventricle of the human heart // *Folia Morphol*. - 1997. - Vol.56. - P. 31-39.
13. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies // *Circulation*. - 2006. - Vol.113. - P.1807-1816.
14. Nishikawa T., Ishiyama S., Nagata M. et al. Programmed cell death in the myocardium of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in children and adults // *Cardiovasc Pathol*. - 1999. - Vol.8. - P.185-189.
15. Robert A., Miron M.J., Champagne C. et al. Distinct cell death pathways triggered by the adenovirus early region 4 ORF 4 protein // *J Cell Biol*. - 2002. - Vol.158. - P.519-528.
16. Shtrichman R., Sharf R., Barr H. et al. Induction of apoptosis by adenovirus E4orf4 protein is specific to transformed cells and requires an interaction with protein phosphatase 2A // *Proc Natl Acad Sci USA*. - 1999. - Vol.96. - P.10080-10085.
17. Song Z.Z. A combination of right ventricular hypertrabeculation/noncompaction and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a syndrome? // *Cardiovasc Ultrasound*. - 2008. - Vol. 6. - P.63-66.
18. Tabib A., Loire R., Chalabreysse L et al. Circumstances of death and gross and microscopic observations in a series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and/or dysplasia // *Circulation*. - 2003. - Vol.108. - P.3000-3005.
19. Thiene G., Corrado D., Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia // *Orphanet J Rare Dis*. - 2007. - Vol.14. - P.2-45.
20. van Kuppeveld F.J., Hoenderop J.G., Smeets R.L. et al. Coxsackievirus protein 2B modifies endoplasmic reticulum membrane and plasma membrane permeability and facilitates virus release // *EMBO J*. - 1997. - Vol.12. - P.3519-3532.

**АРИТМОГЕННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ:
ВОЗМОЖНЫЕ СОЧЕТАНИЯ И РОЛЬ В ГЕНЕЗЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ**

Л.Б.Митрофанова, О.В.Бецул, Р.Б.Татарский, Д.С.Лебедев

С целью обнаружения морфологических маркеров как врожденной, так и приобретенной патологии у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка (АКМП), в том числе присутствия кардиотропных вирусов в кардиомиоцитах и сосудах миокарда исследованы препараты, полученные при эндокардиальной биопсии у 57 пациентов с желудочковыми нарушениями ритма (37 женщин и 20 мужчин, средний возраст 48±12 лет), а также аутопсийный материал 2 больных (женщина 43 лет и мужчина 69 лет), умерших внезапно от фибрилляции желудочков. Из 57 больных 13 страдали АКПЖ, 18 - активным или хроническим миокардитом, 8 - миокардитическим кардиосклерозом, 6 - гипертрофической кардиомиопатией, 2 - первичным амилоидозом; у 2 была липома сердца, у 1 - фиброзно-мышечная дисплазия интрамиокардиальных артерий, у 6 - гипертрофия и белковая дистрофия кардиомиоцитов с миоцитоллизом. Аутопсийное исследование в обоих случаях выявило наличие АКПЖ Иммуногистохимическое исследование парафиновых срезов миокарда правого желудочка и межжелудочковой перегородки проводилось у 7 больных с АКПЖ, 7 - с миокардитом и 8 - с миокардитическим кардиосклерозом.

В биоптатах миокарда больных АКПЖ был выявлен липоматоз, составляющий в среднем 30±15% их площади; липоматоз в сочетании с очаговым перимускулярным фиброзом у 10 из 13 пациентов. Дистрофические

изменения и атрофия кардиомиоцитов определялись во всех 13 случаях, а в сочетании с нормотрофией и неравномерной гипертрофией - у 7 человек. Во всех наблюдениях АКПЖ, так же как и в группах сравнения, была обнаружена экспрессия антигена энтеровирусов в цитоплазме кардиомиоцитов, гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов сосудов. Антиген аденовируса был выявлен в ядрах кардиомиоцитов и единичных лимфоцитах с макрофагами в 2 из 7 случаев, антиген парвовируса В19 - в 4 случаях. Экспрессии антигенов вирусов простого герпеса 1 типа, герпеса 6 типа, в биоптатах больных с АКПЖ не обнаружили, тогда как в группах сравнения антигены вирусов герпеса 1 и 6 типа определялись в лимфоцитах и макрофагах, вируса герпеса 1 типа - в единичных кардиомиоцитах и фибробластах, а в одном случае сочетания АКПЖ с активным миокардитом у носителя вируса гепатита С этот вирус вместе с энтеровирусами выявили в кардиомиоцитах и макрофагах при отсутствии клиники гепатита. Таким образом в результате исследования пациентов с АКПЖ были выявлены морфологические маркеры как врожденной, так и приобретенной патологии, в частности, присутствие кардиотропных вирусов в кардиомиоцитах и сосудах миокарда; вероятнее всего, вирусная инфекция является триггером прогрессии заболевания.

ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICLE DYSPLASIA AND VIRAL INFECTION:
POTENTIAL COMBINATIONS AND ROLE IN DEVELOPMENT OF VENTRICULAR ARRHYTHMIAS

L.B. Mitrofanova, O.V. Beshchuk, R.B. Tatarsky, D.S. Lebedev

To reveal morphological markers of both hereditary and acquired alterations in patients with the arrhythmogenic right ventricle dysplasia (ARVD) including presence of cardiotropic viruses in cardiomyocytes and myocardial vessels, endocardial biopsy samples of 57 patients with ventricular arrhythmias (37 women, 20 men, age 48±12 years) and autopsy samples of 2 subjects (a 43 year old female and a 69 year old male) suddenly deceased due to ventricular fibrillation were assessed. Thirteen patients of 57 had ARVD, 18 ones had active or chronic myocarditis, 8 subjects, myocarditic cardiosclerosis, 6 patients, hypertrophic cardiomyopathy, and 2 ones, amyloid disease, In 2 patients, cardiac lipoma was revealed, in one patient, fibromuscular dysplasia of intra myocardial arteries, and in 6 ones, hypertrophy and cardiomyocyte proteinosis accompanied by myocytolysis. In both cases, autopsy showed presence of ARVD. Immunohistochemical assessment of paraffin sections of the right ventricle myocardium and inter ventricular septum was performed in 7 patients with ARVD, 7 ones with myocarditis, and 8 ones with myocarditic cardiosclerosis.

In the biopsy samples of patients with ARVD, lipomatosis was observed, which constituted 30±15% of their area; lipomatosis in combination with focal perimuscular fibrosis was found in 10 of 13 patients. Dystrophy and atrophy of cardiomyocytes were found in all 13 cases; in 7 of them, in combination with normotrophy and asymmetric hypertrophy. In all cases of ARVD as well as in the control group, the antigen expression of enteroviruses was observed in the cytoplasm of cardiomyocytes, smooth muscle cells, and vascular endotheliocytes. The adenovirus antigen was revealed in the cardiomyocyte nuclei and solitary lymphocytes with macrophages in 2 of 7 cases; in the parvovirus B19 antigen, in 4 cases. No expression of antigens of the herpes simplex virus of type 1 and herpes of type 6 was found in the biopsy samples of the patients with ARVD; whereas, in the control group, the antigens of the herpes virus of type 1 and type 6 were found in lymphocytes and macrophages, the herpes virus type 1 was observed in solitary cardiomyocytes and fibroblasts, and, in one more case when ARVD was associated with active myocarditis in a hepatitis C virus carrier, the virus was revealed in association with enteroviruses in cardiomyocytes and macrophages, without evidence of the clinical signs of hepatitis.

Thus, the study of patients with ARVD permitted one to find morphological markers of both hereditary and acquired alterations, in particular, presence of cardiotropic viruses in cardiomyocytes and myocardial vessels; the viral infection seems to be likely a trigger of the disease progression.