

КАРДИОМИОПАТИИ

Кардиомиопатии (КМП) – группа заболеваний, при которых первично поражается миокард, и это поражение не является следствием ВПС, приобретенных клапанных пороков, АГ, ИБС, поражения перикарда.

Факт того, что мутации одних и тех же генов могут приводить к развитию различных типов КМП и внекардиальных фенотипов, говорит о сложности патогенеза заболевания и подчеркивает роль других генетических факторов и факторов внешней среды.

Классификация кардиомиопатий (WHO, 1995)

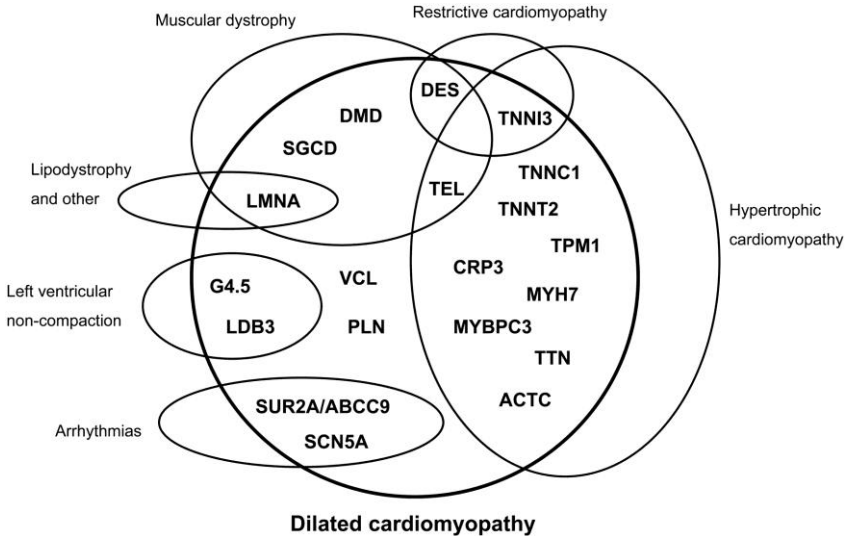
Первичные кардиомиопатии

- Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП).
- Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП).
- Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП).
- Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ).
- Недифференцируемые кардиомиопатии.

Специфические кардиомиопатии (ассоциированные со специфическим системным или несистемным заболеванием)

- Ишемическая КМП.
- Клапанная КМП.
- Гипертензивная КМП.
- Воспалительная (инфекционного и аутоиммунного генеза).
- Метаболическая (гипо/гипертиреоз, акромегалия, феохромоцитомы, СД, болезни накопления, гемохроматоз, дефицит факторов питания, электролитный дисбаланс).
- КМП при системных заболеваниях соединительной ткани.
- КМП при нейромышечных заболеваниях.
- Токсические КМП.
- Послеродовая КМП.

Поскольку в классификации ВОЗ от 1996 года не был отражен генетический характер заболевания, к настоящему времени сложились предпосылки для пересмотра или дополнения этой классификации.

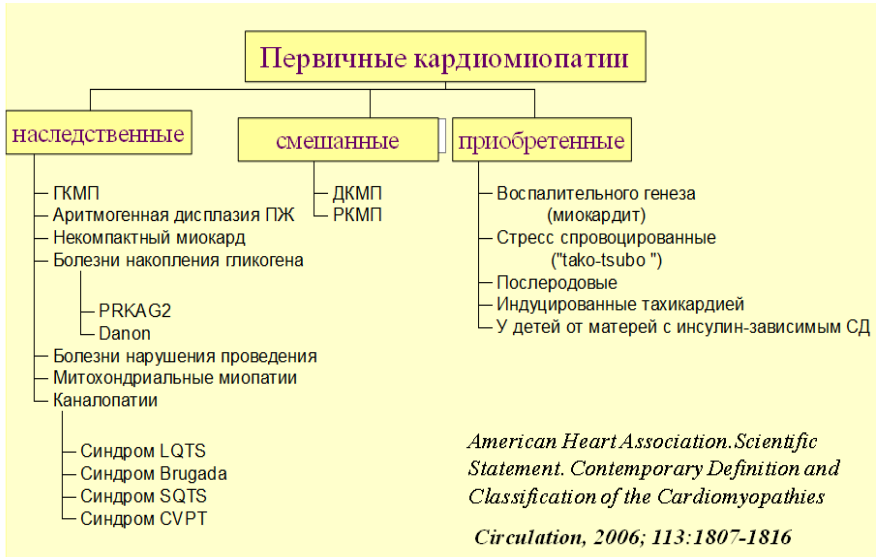


Генетические основы кардиомиопатий

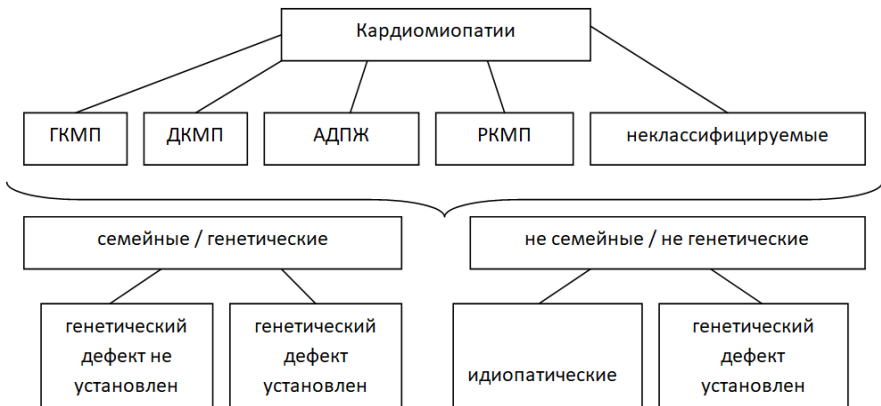
Последние достижения в области изучения этиологии и патогенеза кардиомиопатий отражены в двух классификациях, предложенных Американской Ассоциацией Сердца (ААС) и Европейской Ассоциацией Кардиологов (ЕАК) (Maron B.J. et al., 2006; Elliott P. et al., 2008).

Преимуществами классификационного подхода, предложенного ААС, является то, что в его основе лежит этиология заболеваний и подробно отражены генетические причины.

В классификации ЕАК (2008) выделены морфофункциональные классы, что делает данный подход клинически ориентированным, удобным для использования в повседневной клинической практике.



Классификация кардиомиопатий Американской ассоциации сердца (Maron B.J. et al., 2006).



Классификация кардиомиопатий Европейской Ассоциации Кардиологов (Elliott P. et al., 2008).

Кардиомиопатии (КМП) – гетерогенная группа заболеваний миокарда, ассоциированных с механической и/или электрической дисфункцией, при которых обычно (но не всегда) выявляется неадекватная гипертрофия левого и/или правого желудочков или дилатация вследствие разнообразных причин, часто являющихся генетическими. Важное дополнение: врожденные и приобретенные клапанные пороки, АГ, ИБС, заболевания перикарда должны быть *исключены как причина выявленных изменений*, но могут присутствовать как сопутствующая патология.

В настоящее время известно более 60 генов, опосредующих развитие различных кардиомиопатий. Фенотипические проявления кардиомиопатии часто зависят от возраста, пола, факторов среды, коморбидности.

Классификация MOGE(s) от 2013 года базируется на основе двух вышеперечисленных классификационных подходов. Несомненным достоинством является *возможность* формализованного описания кардиомиопатии и в целом нозологии, а также *возможность* в ходе динамического наблюдения за пациентом дополнять и конкретизировать описательную схему течения заболевания. Классификация MOGE(s) учитывает 5 характеристик кардиомиопатии: морфофункциональный класс (ГКМП, ДКМП, РКМП, и т.д.) (M); поражение органов (O); генетический, в том числе семейный, характер наследования (G) и точную этиологическую характеристику с подробной информацией о генетической или негенетической причине (E); также может быть добавлена информация о функциональном состоянии миокарда (S), которое описывают с использованием стадий сердечной недостаточности A-D, предложенных Американской Коллегией Кардиологов/Американской Ассоциацией Сердца (ACC/AAC) и функциональных классов I-IV, предложенных Нью-Йоркской ассоциацией сердца (NYHA). Добавление (S) оставили факультативным, его следует использовать по усмотрению лечащего врача.

MOGE(S): классификация кардиомиопатий

2013 г.

- M** – морфо-функциональный тип
- O** – вовлеченные органы
- G** – генетические или семейные
- E** – этиология
- S** – стадия ХСН (АСС/АНА (стадия А-D), NYHA (ФК I-IV))

ГКМП – болезнь саркомера
диагностика на доклинической стадии

$M_H O_H G_{AD} E_G$ -
MYH7(p.Arg403Glu)
H – ГКМП
H – сердце
AD – аутосомно-доминантный тип наследования
G – генетическая [MYH7]

ФЕНОКОПИИ ГКМП

Транстригениновый амилоидоз

$M_H O_{H+N} G_{AD} E_G TTR+$
H – ГКМП
H – сердце, N – нервная система
AD – аутосомно-доминантный тип наследования
G – генетическая [TTR]

Болезнь Фабри

$M_H O_{H+N+K} G_{X-L} E_G GLA+$
H – ГКМП
H – сердце, N – нервная система, K – почки
X-L – X – сцепленный тип наследования
G – генетическая [GLA]

Атаксия Фридрейха

$M_H O_{H+N} G_{AR} E_G FXN+$
H – ГКМП
H – сердце, N – нервная система
AR – аутосомно-рецессивный тип наследования
G – генетическая [FXN]

Eliosa Arbustini et al. (Journal of American College of Cardiology, 2013, Vol.62, N.22):
«совокупная частота кардиомиопатий генетической этиологии сопоставима с таковой для других распространенных заболеваний, включая многие виды рака».

Классификация кардиомиопатий MOGE(s).

Обозначение «морфофункциональный» (**M**) определяет описательный диагноз фенотипа (M_D = дилатационная кардиомиопатия; M_H = гипертрофическая кардиомиопатия; M_A = аритмогенная правожелудочковая (ПЖ) кардиомиопатия (АПЖК) или аритмогенная дисплазия сердца (АДС); M_R = рестриктивная кардиомиопатия; M_{LVNC} = изолированная некомпактность ЛЖ). Возможно описание смешанных фенотипов: дилатация + рестрикция, гипертрофия + дилатация (M_{D+R} или M_{H+D}). Также могут быть добавлены специфичные для конкретного заболевания клинические, в том числе ЭКГ, маркеры, например, атриовентрикулярная блокада, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW) и др.

Поражения органов (**O**) документируют как поражения исключительно сердца (O_H). Внекардиальные поражения могут быть описаны с помощью обозначений органов/систем, таких как скелетные мышцы (O_{H+M}), органы слуха (O_{H+A}), почки (O_{H+K}), нервная система (O_{H+N}),

печень (O_{H+L}), желудочно-кишечный тракт (O_{H+G}), кожа (O_{H+C}), зрительная система (O_{H+O}) или O_{H+MR} для случая задержки умственного развития. Здоровые носители мутации могут быть описаны как (O_0).

Генетический, или семейный, характер наследования (G) предоставляет информацию об *аутосомно-доминантном* (G_{AD}), *аутосомно-рецессивном* (G_{AR}), *X-сцепленном* (G_{XL}), *X-сцепленном рецессивном* (G_{XLR}), *X-сцепленном доминантном* (G_{XLD}) наследовании или наследовании *по материнской линии* (G_M). Термин «*спорадический*» (G_S) указывает исключительно на несемейный характер заболевания или заболевание, имеющееся у одного члена семьи, когда информация или данные по другим членам семьи недоступны (и не будут доступны).

Этиологическая характеристика (E) добавляет к описанию лежащую в основе заболевания причину. Например, *генетическая* (E_G) этиология может быть описана с помощью конкретного опосредующего развитие заболевания гена и мутации (мутаций), как в случае саркомерной ГКМП ($E_{G-MYH7[p.Arg403Glu]}$), так и фенкопий, например, семейного транстиретинового амилоидоза ($E_{A-TTR[p.Val30Met]}$) и т.п. Этиологическая детализация может включать понятие *неноситель* (E_{G-Neg}), если результат генетического теста отрицателен. Причина заболевания может быть негенетической, например, изолированное поражение сердца при AL-амилоидозе.

Показатель « S » отражает тяжесть хронической сердечной недостаточности.

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

ГКМП – необъяснимая гипертрофия левого (ЛЖ) и/или правого желудочков (ПЖ) при нормальном или уменьшенном размере полостей сердца и отсутствии других кардиологических или системных заболеваний, которые могут вызвать подобную величину гипертрофии (≥ 15 мм) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). ГКМП может быть диагностирована в любом возрасте, независимо от пола и расовой принадлежности.



Этиологическое разнообразие гипертрофической кардиомиопатии.

Примечание: в большинстве случаев взрослые и подростковые формы являются результатом мутаций в генах саркомерных белков.

Сокращения: АЛЦ — амилоид лёгких цепей; ТТА — амилоидоз, транстретиновый тип; КЛК — кардио-лице-кожный; FHL-1 — Протеин-1 Четырёх с половиной UM-доменов; LEOPARD — лентиго, аномалии ЭКГ, глазной гипертелоризм, пульмонарный стеноз, аномалии гениталий, задержка роста и нейросенсорная глухота; MELAS — митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз, инсульто-подобные эпизоды; MERFF — мио-клонус-эпилепсия с феноменом "рваных красных волокон"; MYL3 — ген миозина лёгких цепей 3; MYBPC3 — ген миозин-связывающего С-белка, сердечная изоформа; MYH7 — ген тяжёлой цепи бета-миозина 7; TNNI3 — ген тропонина I, сердечная изоформа; TNNT2 — ген тропонина T, сердечная изоформа; TPM1 — ген тропомиозина 1 альфа цепь; TTR — транстретин.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – это генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, причиной которого являются более 1400 мутаций как минимум в 11 генах, кодирующих белки саркомера и саркомер-ассоциированные белки, ответственные за контрактильную функцию сердца.

Описанные генетические дефекты характеризуются разной степенью пенетрантности, выраженностью морфологических и клинических проявлений. Взаимосвязь между генотипом и клиническим фенотипом является предметом активного изучения. При этом у 5% пациентов с ГКМП присутствуют ≥ 2 мутаций в одном гене или различных генах. Исследования показали, что присутствие более одной мутации саркомера (две, три и более) при ГКМП увеличивает тяжесть течения заболевания и риск внезапной сердечной смерти (ВСС).

**Классификация ГКМП по причинным генам.
Корреляции между генотипом и фенотипом
(адаптировано из Elliott PM et al., 2014)**

ГЕН	БЕЛОК	% среди ГКМП	ФЕНОТИП
MYH7	Тяжелые цепи β -миозина	25-35%	Умеренная или тяжелая ГКМП
MYBPC3	Миозин-связывающий белок C	20-30%	Умеренная гипертрофия, позднее начало болезни, хороший прогноз
TNNT2	Сердечный тропонин T	3-5%	Умеренная гипертрофия, высокий риск ВСС
TNNI3	Сердечный тропонин I	< 5%	Исключительная гетерогенность, в т.ч. внутри одной семьи, высокий риск ВСС
ACTC	α -Сердечный актин-1	редко	Апикальная гипертрофия
TRPM1	Тропомиозин 1a	< 5%	Разнообразный прогноз, ВСС
MYL2	Регуляторные цепи β -миозина	< 5%	Скелетная миопатия
TTNC1	Тропонин C	редко	Типичная ГКМП
MYL3	Основные цепи β -миозина	редко	Скелетная миопатия

**Алгоритм диагностики кардиомиопатий,
обусловленных мутациями в генах десмина и сердечного тропонина I**

	Кардиомиопатии, обусловленные мутациями гена десмина	Кардиомиопатии, обусловленные мутациями гена сердечного тропонина I
Анамнез	отягощенный семейный анамнез по заболеваниям сердца в молодом возрасте и/или ВСС	
Жалобы	перебои, сердцебиения, одышка, обмороки	
	мышечная слабость, парестезии, дефицит мышечной массы	жалобы, связанные с тромбоэмболическими осложнениями
ЭКГ, СМЭКГ	прогрессирующие нарушения проведения (САБ и АВБ, внутрижелудочковые блокады), требующие имплантации ЭКС. Прогрессирующие желудочковые нарушения сердечного ритма высоких градаций, требующие имплантации КВДФ	прогрессирующие суправентрикулярные нарушения ритма – фибрилляция/трепетание предсердий
ЭХОКГ	фенотип: гипертрофический / рестриктивный / дилатационный выраженное нарушение диастолической функции	
	возможен переход гипертрофического фенотипа в рестриктивный и дилатационный, небольшое количество жидкости в полости перикарда	возможно формирование разных фенотипов (гипертрофического и рестриктивного) у членов одной семьи
Б/х анализ крови	умеренное повышение креатинфосфокиназы МВ, тропонина	
Миография	признаки проксимальной миопатии	без патологических изменений
Биопсия миокарда	умеренная макрофагальная инфильтрация на фоне выраженных признаков дистрофии миокарда. При ИГХ реакции с антителами к десмину – глыбки десмина, деформированный десмин по периферии КМЦ	Дезорганизация КМЦ (disarray) интерстициальный, субэндокардиальный фиброз, наиболее выраженный в предсердиях.

Рекомендации по медико-генетическому консультированию

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Медико-генетическое консультирование должно проводиться всем больным с ГКМП, у которых заболевание не может быть объяснено только не-генетическими причинами, не зависимо от того, планируется ли использование клинического или генетического скрининга родственников.	I	B	169-173
Медико-генетическое консультирование должно проводиться профессионалами, обученными в этой специальной области и работающими в мультидисциплинарной команде.	Ia	C	168-173

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

(адаптировано из Elliott PM et al., 2014).

Часто пациенты с данной патологией страдают различными нарушениями сердечного ритма. По данным разных источников, в 12-28 % случаев ГКМП проявляется фибрилляцией предсердий (ФП). Несмотря на очевидный прогресс в профилактике и лечении ФП, это нарушение ритма остается одной из главных причин развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), сердечной недостаточности (СН), внезапной смерти и сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире.

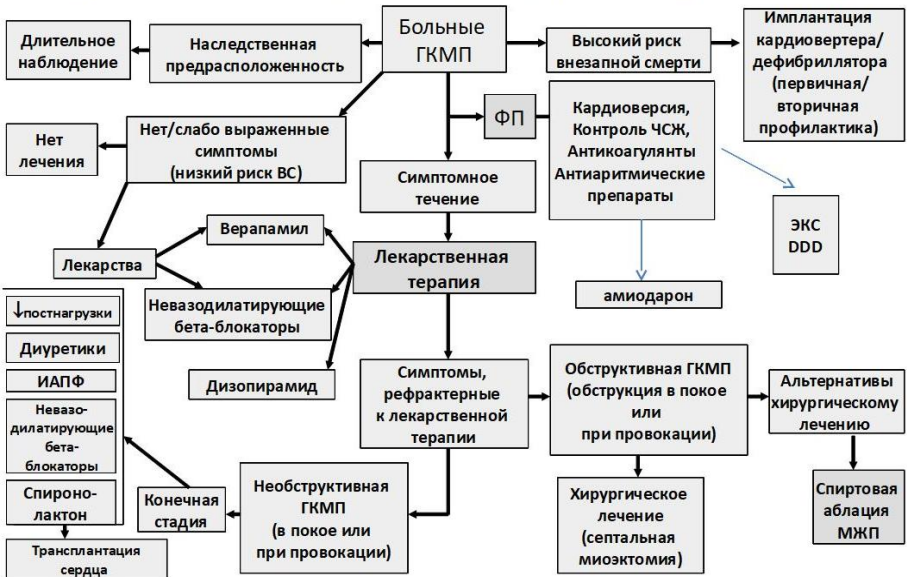
На сегодняшний день ни для одного из доступных фармакологических агентов не было доказано, что он модифицирует развитие заболевания или исход у пациентов с ГКМП. Единственные вмешательства, которые, как полагают, влияют на долгосрочный прогноз, это хирургическая миктомия и имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД). Тем не менее фармакологическая терапия играет очень

важную роль в улучшении качества жизни и снижении риска осложнений, связанных с заболеванием.

Рекомендации Европейского общества кардиологов от 2014 г. по стратегии лечения больных ГКМП.

Стратегия лечения больных ГКМП

(ACC/ESC Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy, 2011, 2014)



Стратегия лечения больных ГКМП
(адаптировано из Elliott PM et al., 2014).

Основные цели фармакологической терапии при ГКМП:

- ✓ контроль симптомов и ограничение физической нагрузки;
- ✓ коррекция повышенных внутрижелудочковых градиентов; лечение дисфункции ЛЖ и сердечной недостаточности (СН);
- ✓ контроль фибрилляции предсердий и желудочковых аритмий и предотвращение кардиоэмболических осложнений.

Важно помнить, что у пациентов с ОБТЛЖ симптомы, как правило, варьируют с течением времени и нарастают при обезвоживании, приеме пищи, алкоголя и приседании.

Обструкция ВТЛЖ определяется пиковыми градиентами, превышающими 30 мм рт. ст. в состоянии покоя или 50 мм рт. ст. во время физической нагрузки, и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом вследствие развития нежелательных кардиоваскулярных событий.

O'Mahony с соавт. (2014) разработали модель прогнозирования риска ВСС, включающую перечисленные факторы, по которой риск менее 4 % расценивается как низкий, 4-6 % – средний; более 6 % – высокий (O'Mahony et al., 2014).

Модель прогнозирования риска ВСС *не применяется* у пациентов старше 80 лет и моложе 16 лет, при наличии фенокопий ГКМП, ГЛЖ у спортсменов, в случае перенесенной внезапной сердечной смерти или устойчивой желудочковой тахикардии.

ГКМП и коморбидность

Сопутствующие заболевания (например, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, ожирение) должны лечиться в соответствии с существующими рекомендациями ГКМП (Класс I. Уровень доказательности C) (Elliott P.M. et al., 2014).

Агрессивный контроль модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний обязателен для пациентов с ГКМП с целью предотвращения синергических эффектов ишемической болезни сердца, сахарного диабета тип 2 и артериальной гипертензии. Недавние исследования показали, что антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) являются безопасными и, как правило, хорошо переносятся пациентами с ГКМП, однако следует соблюдать осторожность при использовании, необходимо титрование дозы препарата.

ГКМП и хроническая сердечная недостаточность

У 10-15 % пациентов с ГКМП и нарушением диастолической функции развиваются признаки и симптомы СН, несмотря на сохра-

ненную систолическую функцию. У приблизительно одной трети пациентов происходит снижение ФВЛЖ и развитие дилатационной фазы ГКМП. Если прогрессирование заболевания очевидно, по жизненным показаниям проводится трансплантация сердца в соответствии с существующими рекомендациями ГКМП 2014 года (класс IIa при ФВЛЖ < 50 % и класс IIb при ФВЛЖ ≥ 50 %).

Примечание:

- Учитывая, что ГКМП обычно характеризуется небольшой полостью ЛЖ и супранормальной систолической функцией, значения ФВЛЖ < 50 % для пациентов с ИГКМП *должны рассматриваться как критические, отражающие тяжелое нарушение систолической функции ЛЖ.*
- Следует избегать условий, при которых происходит уменьшение объема циркулирующей крови, для предотвращения ухудшения при обструктивной форме ГКМП (например, некорректное назначение мочегонных).
- *Дигоксин не следует использовать в схеме лечения классической ГКМП (обструктивная форма, сохраненная фракция выброса), но он может быть рассмотрен в подгруппе пациентов с выраженной дисфункцией ЛЖ для контроля частоты сокращения желудочков при лечении постоянной формы ФП.*

Лечение ФП при ГКМП

- Антикоагулянты (без CHADSVASC), пожизненно, даже при восстановленном синусовом ритме.
- Контроль ЧСС.
- Контроль ритма (при ЛП > 45 мм ХМ ЭКГ каждые 6-12 месяцев для исключения ФП).
- При ГКМП назначение НОАК приемлемо.

Нет проспективных данных. Отсутствуют данные по использованию НОАК у пациентов с ГКМП, но они рекомендуются, когда подобранная доза АВК (МНО 2,0-3,0) не может использоваться для поддержания терапевтического уровня, или когда у больных развиваются побочные эффекты при приеме АВК, либо когда невозможен регулярный мониторинг МНО. В этой ситуации рекомендуются прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) или оральные ингибиторы фактора Ха (например, ривароксабан, апиксабан).

Общие рекомендации по образу жизни для пациентов с ГКМП

Область	Общие рекомендации
Нагрузки	<ul style="list-style-type: none">▪ Пациенты с ГКМП должны избегать соревновательного спорта, но должны поддерживать обычный образ жизни▪ Рекомендации по оздоровительной активности должны быть основаны на симптоматике и риске связанных с заболеванием осложнений, включая риск внезапной сердечной смерти
Диета, алкоголь и вес	<ul style="list-style-type: none">▪ Пациентов следует поощрять поддерживать здоровый индекс массы тела▪ Большие объемы пищи могут вызывать боли в грудной клетке, особенно у пациентов с ОвТЛЖ. Частое дробное питание может быть решением проблемы▪ Следует избегать дегидратации и приёма большого количества алкоголя, особенно у пациентов с ОвТЛЖ▪ Запоры – частый побочный эффект верапамила/дизопирамида, должны контролироваться диетой и, если необходимо, слабительными средствами
Курение	<ul style="list-style-type: none">▪ Нет данных, показывающих связь табакокурения и ГКМП, но пациентам следует предоставлять общую информацию по рискам для здоровья, связанным с курением, при наличии, – информацию об отказе от курения

Область	Общие рекомендации
Сексуальная активность	<ul style="list-style-type: none"> ▪ У пациентов должна быть возможность обсудить их сомнения в отношении сексуальной активности. Беспокойство и депрессии после установления диагноза встречаются часто, и некоторые пациенты могут выражать чувство вины, связанное с генетическим диагнозом или страх передать заболевание детям ▪ Пациентам следует знать о влиянии лекарственных препаратов на их сексуальную активность в целом, пациентам следует избегать ингибиторов рДЕ, особенно если есть ОвТЛЖ
Лекарственные препараты	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Пациентам следует знать об их лекарственных препаратах, включая потенциальные побочные действия и взаимодействия между назначенными препаратами, безрецептурными препаратами и другими видами лечения ▪ При возможности, пациентам следует избегать периферических вазодилататоров, особенно если есть ОвТЛЖ
Вакцинация	<ul style="list-style-type: none"> ▪ В отсутствие противопоказаний, пациентам следует советовать ежегодную вакцинацию от гриппа
Вождение	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Большинство пациентов могут получать обычные водительские права и могут продолжать водить машину, если только у них нет беспокоящих и инвалидизирующих симптомов ▪ Рекомендации по вождению тяжёлого транспорта и перевозки людей должны соответствовать местному законодательству ▪ Более детальные рекомендации по вождению с ИКд см. в Руководстве EHRA [504] и местных законах

(адаптировано из Elliott PM et al., 2014).

ФЕНОКОПИИ ГКМП

ГКМП – это собирательный термин (идиопатическая ГКМП + фенокопии), объединяющий широкий спектр заболеваний генетической и негенетической природы, отличающихся этиопатогенезом и подходами к терапии.

На *фенокопии* ГКМП приходится 5-10 % всех случаев ГЛЖ неясного генеза.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз должен проводиться как внутри группы ГЛЖ неясного генеза (ГКМП – болезнь саркомера и феноко-

пии), так и с другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися ГЛЖ (Elliott P.M. et al., 2014).

**Алгоритм дифференциальной диагностики ГКМП
и синдромов ГКМП в структуре полиорганной патологии
у детей и взрослых**

Признак	ГКМП	Гипертрофический фенотип		
		при врождённых полиорганных синдромах	при болезнях накопления	при нервно-мышечных заболеваниях
Тип наследования	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, Х-сцепленный	Аутосомно-доминантный
Семейный анамнез	ВСС, КМП	Как правило, неотягощен	КМП, поражение разных органов и систем	Заболевания нервно-мышечной системы, ВСС, КМП
Возраст дебюта	Любой	Преимущественно первый год жизни	В зависимости от основного заболевания	Как правило, после 10 лет
Степень гипертрофии	Разнообразна	Как правило, выраженная	выраженная, особенно при мутациях LAMP2	Как правило - умеренная
Локализация гипертрофии, морфология МЖП	Преимущественно средне-желудочковая гипертрофия МЖП	Нередко вовлечение правого желудочка	Среднежелудочковая гипертрофия МЖП, может быть симметричная ГЛЖ	Максимум в верхней трети МЖП (сигмовидная МЖП)
Обструкция	Разнообразна	Характерна обструкция ВТПЖ и/или ВТЛЖ	Не характерна	Как правило – умеренная обструкция ВТЛЖ
Электрофизиологические нарушения	ЖТ ФП	ЖТ Нарушения проведения	WPW Нарушения проведения	СРРЖ ЖТ
Морфологические изменения	Дезорганизация КМЦ (disarray), фиброз	Гипертрофия КМЦ, в отсутствие disarray и фиброза	Вакуолизация, накопление гликогена	?
Прогрессирующая ХСН	Не типична	Не типична	Типична, особенно при мутациях LAMP2	Не типична
Физическое развитие	Без особенностей	С отставанием	Отставание при раннем дебюте	Без особенностей
Признаки полиорганного поражения	Отсутствуют	Стигмы дизэмбриогенеза, поражение кожи, аномалии и пороки развития внутренних органов	Могут присутствовать в различных сочетаниях прогрессирующее поражение почек, ЖКТ, дыхательной системы, ЦНС, мышц	Поражение нервной (судорожные припадки, атаксия) и/или мышечной систем (миопатия)

АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА – это отложение в во внеклеточном матриксе аномального фибриллярного белка (амилоида) вследствие генетических и негенетических форм системного и локального амилоидоза.

«Золотой стандарт» диагностики – биопсия пораженного органа, окраска конго-красным и просмотр в поляризованном свете.

Клиническая классификация включает приобретенные и наследственные формы амилоидоза, наиболее часто встречающиеся в клинической практике. При амилоидозе легких цепей иммуноглобулинов (подтипы каппа и лямбда) и транстиретиновом (наследственный и связанный с возрастом) амилоидозе поражение сердца встречается часто. Случаи поражения сердца и сосудов при семейном аполипо AL-амилоидозе часты. Но эта форма в целом встречается редко.

При семейном альфа А-фибриноген-ассоциированном амилоидозе (еще более редкая и менее изученная форма) описано много мутаций с вовлечением сердца и сосудов. Существует гипотеза, что поражение сердца и сосудов вызывает раннее развитие атеросклероза.

При бета2-микроглобулин-ассоциированном амилоидозе, по единому мнению, поражения сердца не бывает.

Диагностика амилоидной кардиомиопатии является одной из основных проблем, с которой сталкиваются врачи при лечении пациентов с прогрессирующей сердечной недостаточностью, ассоциированной с фенокопиями ГКМП. В первую очередь, это справедливо для поражения сердца при системном AL-амилоидозе, семейных и спорадических случаях генетически обусловленного транстиретинового (mt) амилоидоза и при старении пациентов вследствие конформационных изменений молекулы белка нормального (wt) транстиретина

Заболевания, с которыми следует проводить дифференциальный диагноз при подозрении на транстиретиновую (mt) амилоидную кардиомиопатию – это случаи изолированного поражения сердца при саркоидозе, атипичные формы болезни

Андерсена-Фабри, а также также наблюдения с изолированным или преимущественным поражением сердца при AL-

амилоидозе

Дифференциальный диагноз амилоидоза



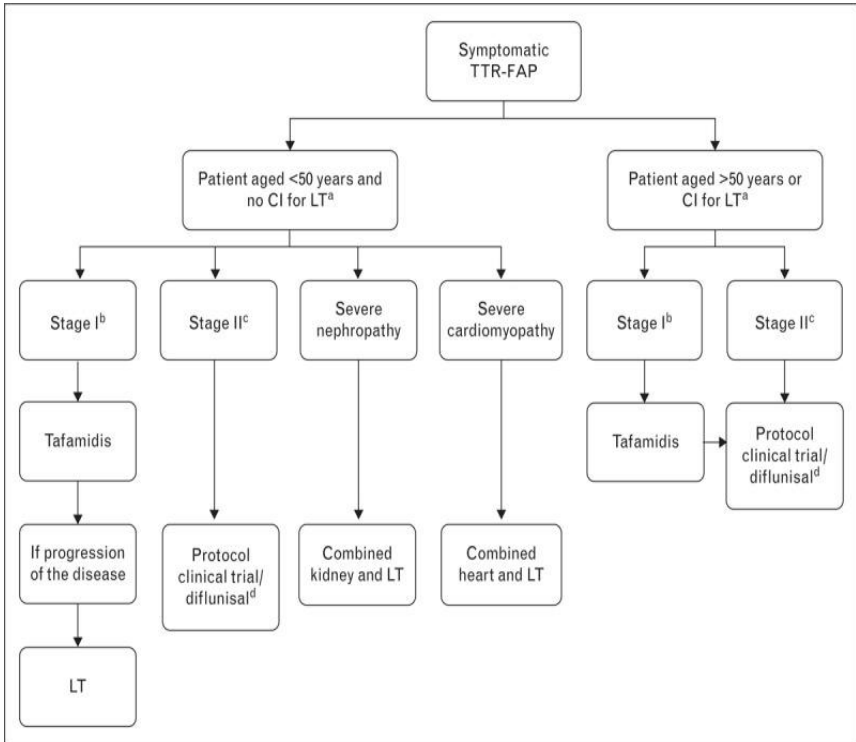


Схема лечения транстриетиновой амилоидной кардиомиопатии и поневропатии

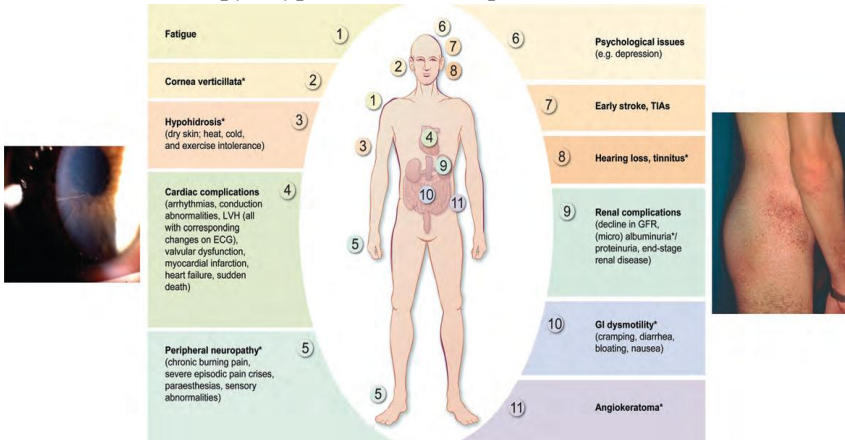
ПП- противопоказания; ТП- трансплантация печени; ТТТ-САП,- транстриетиновая семейная амилоидная полиневропатия.

Адаптировано из **First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy** *Curr Opin Neurol.* 2016 Feb; 29(Suppl 1): S14–S26.

БОЛЕЗНЬ ФАБРИ

Болезнь Фабри (БФ) – это наследственное (X-сцепленное) метаболическое заболевание из группы более чем 50 лизосомальных болезней накопления из подгруппы (глико)сфинголипидозов. Считается, что 1 из 40 000 мужчин имеет БФ, в то время как распространенность среди населения в целом составляет 1 на 117 000 человек. Причиной заболевания является наличие мутации в гене GLA, который кодирует фермент альфа-галактозидазу А. Ген картирован на длинном плече 22-й X-хромосомы и состоит из 7 экзонов.

ГКМП в структуре болезни Фабри



(адаптировано из В. Hoffmann, E.Mayatere., 2005).

Основным методом диагностики болезни Фабри является определение активности фермента альфа-галактозидазы А в плазме или лейкоцитах крови. Диагноз подтверждают путем генотипирования гена альфа-галактозидазы. В качестве скрининга применяется и анализ сухих пятен крови, с тем преимуществом, что образцы могут храниться

в течение нескольких недель, прежде чем будут отправлены в лабораторию.

<u>Манифестация</u>	<u>Классический</u>	<u>Кардиальный вариант</u>
Возраст дебюта болезни	4 - 8 лет	> 40 лет
Ср. возраст смерти	41 лет	> 60 лет
Ангиокератома	+	—
Акропарестезия	+	—
Гипогидроз	+	—
Помутнение роговицы/хрусталика	+	—
Ишемия миокарда/ИМ		ГЛЖ / ИМ
Мозговые ТИА / Инсульт		—
Почечная недостаточность ХПН		Незначительная протеинурия
Остаточная активность альфа-галактозидазы	< 1 %	1 - 10 %

Поражение сердечно-сосудистой системы

Ранние симптомы:

- Дисфункция синусового узла и проводящей системы сердца
- Короткий PQ встречается у молодых пациентов и позже может развиваться АВ-блокада.
- Аритмия (брадикардия, желудочковая тахикардия) → внезапная смерть [

Поздние симптомы:

- Артериальная гипертензия вследствие почечной недостаточности
- Стенокардия
- Инфаркт миокарда
- Концентрическая ГЛЖ с диастолической дисфункцией чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Исследования показали, что от 3 до 12% пациентов с необъяснимой ГЛЖ страдали болезнью Фабри и толщина стенки ЛЖ увеличивается при снижении функции почек как у мужчин, так и у женщин. [Кроме того, интерстициальный фиброз миокарда связан с прогрессированием почечной недостаточности. Глобальная систолическая дисфункция встречается редко.
- Лимфедема, в особенности нижних конечностей возникает вследствие дисбаланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными механизмами. [

Fabry Disease—Often Seen, Rarely Diagnosed

Björn Hoffmann, Ertan Mayatepe

Основой диагностики БФ у мужчин является определение активности фермента альфа-галактозидазы А, которая, как правило, значи-

тельно снижена или отсутствует. При изолированном кардиальном варианте, особенно при позднем дебюте заболевания, даже у мужчин может сохраняться остаточная активность фермента. У женщин же активность фермента может быть сохранена и необходимо проведение генетического исследования для постановки диагноза. Проводится ПЦР с последующим секвенированием по методу Сэнгера. При отрицательных результатах секвенирования в ряде случаев необходимы дополнительные генетические исследования для уточнения диагноза, такие как тест на масштабные перестановки, например, делеции целого экзона, дупликации, инверсии, которые составляют около 3 % мутаций при болезни Фабри: MPLA – мультиплексная амплификация лигированных зондов, количественная ПЦР, а также секвенирование нового поколения с одновременным анализом нескольких десятков заинтересованных генов.

Потенциальным биомаркером заболевания считают также экскрецию лизо-Gb3 с мочой.

Лечение – ферментозаместительная терапия.

ГКМП и фенокопии ГКМП. ЭКГ аномалии, позволяющие предположить конкретный диагноз

Особенности ЭКГ	Предположительный диагноз
Выраженная ГЛЖ (Балл по Соколову > 50)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ГКМП – болезнь саркомера ▪ Болезни накопления (Помпе, Данон)
Гигантский негативный зубец Т (>10 мм)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ГКМП – болезнь саркомера (апикальный вариант)
Низкий вольтаж QRS (или нормальный вольтаж, несмотря на выраженное увеличение толщины стенки ЛЖ)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Амилоидоз (AL-амилоидоз до 50%, TTR- амилоидоз до 20%) ▪ При ГКМП за счет экстракардиальных причин (перикардиальный выпот, ожирение, болезни легких) или в стадии декомпенсации
Короткий PR-интервал/раннее возбуждение	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Болезни накопления (Помпе, Данона, PRKAG2) ▪ Митохондриальные болезни (MELAS,

	MERFF)
АВ-блокада	<ul style="list-style-type: none">▪ Десминопатии▪ Амилоидоз▪ Болезни накопления▪ Митохондриальные болезни

(адаптировано из Elliott PM et al., 2014).

ГКМП и фенокопии ГКМП. Эхокардиографические особенности, позволяющие предположить конкретный диагноз

Найденные особенности	Комментарий
Утолщение межпредсердной перегородки	Амилоидоз
Утолщение створок митрального клапана	Амилоидоз, болезнь Андерсона-Фабри
Утолщение свободной стенки ПЖ	Амилоидоз, миокардит, болезнь Андерсона-Фабри, синдром Нунан и связанные с ним заболевания
От небольшого до среднего перикардального выпота	Амилоидоз, миокардит, миоперикардит
«Полированный» миокард желудочков на 2D эхокардиографии	Амилоидоз
Концентрический ЛЖ (ГКМП – болезнь саркомера всего 5%)	Митохондриальные болезни, TTR-амилоидоз, болезнь Андерсона-Фабри, мутации в гене PRKAG2
Экстремально концентрический ЛЖ (толщина стенок ≥ 30 мм)	Болезнь Данона, болезнь Помпе
Глобальная гипокинезия ЛЖ с наличием или отсутствием дилатации ЛЖ)	Митохондриальные болезни, TTR-амилоидоз, мутации в гене PRKAG2, болезнь Данона, миокардит, далеко зашедшая саркомерная ГКМП, болезнь Андерсона-Фабри
Обструкция выводного тракта ПЖ	Синдром Нунан и ассоциированные синдромы

(адаптировано из Elliott PM et al., 2014).

ГКМП и фенкопии ГКМП. Признаки и симптомы, позволяющие предположить определенный диагноз

Экстракардиальные проявления	Диагноз
Трудности в обучении, интеллектуальная задержка	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Митохондриальные болезни ▪ Синдромы Нунан/LEOPARD/Костелло ▪ Болезнь Данона
Нейросенсорная глухота	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Митохондриальные болезни (особенно в сочетании с СД) ▪ Болезнь Андерсона-Фабри ▪ Синдром LEOPARD
Нарушение зрения	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Митохондриальные болезни (заболевания сетчатки, атрофия зрительных нервов) ▪ Болезнь Данона (пигментный ретинит) ▪ Болезнь Андерсона-Фабри (катаракта, помутнение роговицы) ▪ ТТР-опосредованный амилоидоз (ватобразный тип помутнения стекловидного тела)
Глазной птоз	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Митохондриальные болезни ▪ Синдромы Нунан/LEOPARD ▪ Миотоническая дистрофия
Лентиги/пятна «safe au lait»	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Синдромы Нунан/LEOPARD
Ангиokerатомы, гипогидроз	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Болезнь Андерсона-Фабри
Мышечная слабость	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Митохондриальные болезни ▪ Болезни накопления гликогена ▪ Атаксия Фридрейха
Нарушение походки	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Атаксия Фридрейха
Парестезии/сенсорные аномалии/нейропатические боли	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Транстиретиновый амилоидоз ▪ Болезнь Андерсона-Фабри
Синдром карпального канала	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ТТР-опосредованный амилоидоз (особенно при билатеральном поражении у мужчин)

(адаптировано из Elliott PM et al., 2014).

**Рекомендации по лабораторным исследованиям
у пациентов с ГЛЖ неясного генеза**

Исследование	Комментарий
Гемоглобин	При изменении симптоматики (усиление боли в грудной клетке и одышки) следует исключать анемию
Функция почек	↓СКФ и протеинурия может наблюдаться при: – системных формах амилоидоза – болезни Андерсона-Фабри – митохондриальных болезнях
Трансаминазы печени	Печеночные тесты могут быть измененными при: – болезни Данона – митохондриальных болезнях – дефектах β -окисления
КФК, ЛДГ, лактат	↑ при следующих заболеваниях: – митохондриальные болезни – болезнь Данона – ГКМП (десминопатии, ламинопатии)
Активность альфа-галактозидазы А в плазме/лейкоцитах	↓ активность фермента альфа-галактозидазы А при болезни Андерсона-Фабри У мужчин: определение активности фермента (<10% от нормального уровня). У женщин: определение активности фермента (часто в пределах нормы)+ проведение генетического анализа (поиск мутаций в гене GLA)
Определение легких цепей иммуноглобулинов, электрофорез плазмы и мочи	При подозрении на AL-амилоидоз. Подтверждение диагноза обычно требует проведения иммуногистохимического исследования и исключения ATTR-амилоидоза.
Глюкоза натощак	↑ при митохондриальных болезнях ↓ при болезнях обмена жирных кислот и карнитина
BNP, NT-proBNP, тропонин Т	Определение риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений и мониторинг на фоне лечения, в частности AL-амилоидоза
Оценка функции щитовидной железы	Должна быть определена в момент постановки диагноза и мониторироваться каждые 6 месяцев

Исследование	Комментарий
	у больных, получающих амиодарон

(адаптировано из Elliott PM et al., 2014).

РЕСТРИКТИВНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) – не самостоятельное заболевание, а, скорее, описательно-морфологический термин, характеризующий множество возможных патологических состояний с поражением миокарда в качестве ведущего или всего лишь одного из симптомов (Mogensen J. et al., 2003). Часто РКМП носит наследственный характер и может являться частью более сложных наследственных синдромов с вовлечением многих систем и органов. Нередко генетически обусловленные РКМП сочетаются с нейромышечными заболеваниями, при этом кардиальный фенотип может быть ведущим в клинической картине, а поражение периферических мышц – субклиническим (десминопатии, ламинопатии). РКМП может быть одним из проявлений болезней накопления и инфильтративных заболеваний, например, болезни Гоше, болезни Фабри, гемохроматоза, болезни Помпе, болезни Неймана-Пика, а также частью наследственного кардиофациального синдрома Нунана или генетически обусловленных форм амилоидоза. Приобретенные РКМП могут являться проявлением заболеваний соединительной ткани (склеродермия), возникать вследствие амилоидного поражения сердца на фоне моноклональной гаммапатии или миеломной болезни, карциноида, саркоидоза, а также носить токсический характер. Редкими причинами приобретенной РКМП являются поражения эндокарда, связанные с гиперэозинофильным синдромом или токсическим воздействием лекарственных препаратов (бусульфан, серотонин) (Mogensen J. et al., 2003). Дифференциальная диагностика рестриктивного фенотипа сложна и требует проведения большого количества специальных диагностических тестов и процедур.

**Клинические особенности некоторых форм
рестриктивных кардиомиопатий в сочетании
с системными и наследственными заболеваниями**

Заболевание	Клинические особенности	Диагностический тест	Специфическая терапия
Первичный амилоидоз (AL)	Очаги деструкции и боли в костях, нефротический синдром, склонность к ортостазам, гепатоспленомегалия, потеря в весе	Биопсия, электрофорез белков сыворотки, суточная экскреция легких цепей с мочой	Химиотерапия, трансплантация костного мозга
Семейный наследственный амилоидоз	Периферическая нейропатия, желудочно-кишечные симптомы	Биопсия, секвенирование гена транстиретина	Трансплантация печени и сердца
Склеродермия	Синдром Рейно, симптом кисейного рта, нарушение функции почек, желудочно-кишечные симптомы	Биопсия кожи и других органов-мишеней	Вазодилататоры
Синдром Чарга-Стросса	Бронхоспазм, аллергический ринит, носовые полипы, симптомы со стороны дыхательной системы	Эндомиокардиальная биопсия	Стероиды, химиопрепараты
Синдром Нунана и LEOPARD-синдром	Фенотипические особенности	Множественные генетические аномалии, факоматоз	
Болезнь Фабри	Ангиокератомы, болевой синдром в конечностях – акропарестезии, нарушение функции почек	Уровень альфа-галактозидазы	Заместительная терапия ферментами

Заболевание	Клинические особенности	Диагностический тест	Специфическая терапия
Саркоидоз	Увеличение внутригрудных лимфоузлов	МРТ	Стероиды
Гемохроматоз	Гиперпигментация, артриты, сахарный диабет	Сывороточный трансферрин	Кровопускания
Эндомиокардиальный фиброэластоз	В детском возрасте – сочетание с врожденными пороками сердца, во взрослом возрасте – дефицит карнитина, токсические лекарственные препараты	МРТ, эндомиокардиальная биопсия	Хирургическое
Гиперэозинофильный синдром, эндокардит Леффлера		Эозинофилия	Стероиды, химиотерапия
Карциноид	Бронхоспазм, желудочно-кишечные симптомы, покраснение, симптомы со стороны дыхательной системы	Экскреция с мочой 5-НИАА (гидроксииндолуксусная кислота), биопсия	α -интерферон, хирургическое лечение, вальвулопластика

Диагноз идиопатической рестриктивной кардиомиопатии на сегодняшний день является в большей степени диагнозом исключения. Даже при возможности молекулярно-генетического исследования, при обнаружении рестриктивного фенотипа по данным ЭхоКГ сначала должны быть исключены все известные причины, в первую очередь – констриктивный перикардит, а также диффузные заболевания соединительной ткани и первичный AL-амилоидоз. При исключении всех вышеописанных причин можно подозревать какой-либо вариант генетически обусловленной РКМП, связанный либо с мутациями генов, кодирующих белки кардиомиоцитов, либо с семейной амилоидной полинейропатией (мутации гена транстретина).

Генетически обусловленные идиопатические рестриктивные кардиомиопатии представлены мутациями в генах десмина, тропонина I, а также β -миозина тяжелые цепи, тропонина T, актина.

При мутациях в гене десмина клиническая картина характеризуется наличием АВ-блокад I-III степени, сочетанием с дистальной миопатией (возможно на субклиническом уровне). На морфологическом уровне характерно наличие внутриклеточных агрегатов десмина (оксифильные при окраске гематоксилином-эозином и десмин-положительные при иммуногистохимическом исследовании).

При мутациях в гене тропонина I клиническая картина характеризуется выраженной клинической гетерогенностью фенотипических проявлений внутри одной семьи – синдром внезапной смерти, ГКМП, РКМП, при ЭХОКГ часто выявляют выраженную диастолическую дисфункцию. При морфологическом исследовании феномен «disarray» и гипертрофия кардиомиоцитов.

При мутациях в генах (β -миозин тяжелые цепи, тропонин T, актин), как правило, имеет место ранняя манифестация заболевания, сочетание с признаками некомпактного миокарда, морфофункциональные классы (ГКМП, ДКМП), на морфологическом уровне – феномен «disarray» и гипертрофия кардиомиоцитов (Arbustini E. et al., 2006; Peddy S.B. et al., 2006; Костарева А., Гудкова А. Я., 2014).

Диагностика и дифференциальная диагностика

- РКМП может являться одним из проявлений болезней накопления, например, болезни Гоше, Фабри–Андерсена, болезни Помпе, нервномышечных заболеваний; частью наследственного кардиофациального синдрома Нунана, системных форм амилоидоза, гемохроматоза, саркоидоза.
- РКМП могут быть одним из проявлений системных заболеваний соединительной ткани (склеродермия), карциноидного синдрома.
- Редкими причинами РКМП могут быть поражения эндокарда, связанные с гиперэозинофильным синдромом или токсическим воздействием ЛС (хлорохин, эрготамин, серотонин, ртуть).

Клиника РКМП

- Клиническая картина РКМП складывается из системных проявлений основного заболевания и признаков лево-, правожелудочковой или бивентрикулярной диастолической ХСН.
- Больные вначале жалуются на одышку, приступы удушья, слабость, утомляемость, отеки. Появляются акроцианоз, набухание шейных вен, выраженные отеки, асцит, гепатомегалия, анasarка и другие признаки.
- Перкуторно отмечается увеличение относительной тупости сердца вправо за счет дилатации ПП.
- При аускультации определяется ослабление I и II тонов сердца. На верхушке и слева от грудины в четвертом-пятом межреберьях обычно хорошо выслушивается III патологический тон сердца и систолический шум, проводящийся в левую подмышечную область.

ЭКГ при РКМП

Изменения ЭКГ при РКМП неспецифичны. В зависимости от причин заболевания и характера поражения сердца на ЭКГ можно выявить:

- низкий вольтаж;
- признаки увеличения предсердий (*P-mitrale* и *P-pulmonale*);
- нарушения сердечного ритма (ФП, ТП, ПТ, экстрасистолия и др.);
- неспецифические изменения реполяризации;
- нарушения проводимости (внутрижелудочковой, АВ, СА).

ЭХОКГ при РКМП

Наиболее характерные гемодинамические и морфологические признаки РКМП:

- выраженное утолщение, снижение эластичности, ригидность эндокарда и/или миокарда;

- нарушение диастолической функции ЛЖ и ПЖ, фиксированное нарушение заполнения кровью одного или обоих желудочков, причем их заполнение кровью осуществляется только в начале периода быстрого наполнения;
- уменьшение размеров полости желудочков и прогрессирующая дилатация предсердий;
- застойная бивентрикулярная преимущественно правожелудочковая ХСН;
- образование внутрисердечных тромбов и повышение риска тромбоэмболических осложнений.

Критерии постановки диагноза РКМП

1. Эхокардиографические признаки – увеличение размеров предсердий при нормальных или почти нормальных размерах левого желудочка и его систолической функции.
2. Отсутствие значимого увеличения толщины стенок ЛЖ.
3. Отсутствие признаков констриктивного перикардита.
4. Увеличение конечно-диастолического давления в левом желудочке при катетеризации камер сердца.

Основные механизмы снижения комплаентности и увеличения «жесткости» ЛЖ

- Нарушение расслабления миокарда на уровне саркомера вследствие мутаций белков (тропонин I, тропонин T, тяжелые цепи β -миозина) и белков цитоскелета.
- Нарушение расслабления миокарда вследствие инфильтрации (амилоидоз) и накопления (болезни накопления гликогена, болезнь Фабри, гемохроматоз).
- Нарушение расслабления миокарда вследствие патологии эндокарда (эозинофильный эндокардит Леффлера, эндокардиальный фиброэластоз).

РКМП Семейные/Генетические

Подтип с известным генетическим дефектом

Тропонин I

Тропонин T

Десмина

β -миозин

Актин

Обязательные лабораторные тесты

- Электрофорез белков сыворотки с иммуоблотом для определения M-градиента (парапротеина).
- Электрофорез белков мочи и суточная экскреция к/л цепей с мочой.

- КФК (оценка ММ фракции) сыворотки крови.
- Иммунологические тесты для выявления склеродермии.
- Ферритин сыворотки крови.

Обязательные диагностические процедуры

- Осмотр невропатолога и электромиография.
- Тканевая доплер-эхокардиография и МРТ для исключения перикардита, а также саркоидоза, фиброэластоза.
- Биопсия подкожного жира с окраской Конго красным на амилоид и возможным последующим иммуногистохимическим окрашиванием (транстиретин, κ/λ цепи, АА-амилоид).
- Эндомиокардиальная биопсия (морфологическое, иммуногистохимическое и вирусологическое исследование).
- Тщательный сбор наследственного анамнеза и обследование родственников.

Дополнительные лабораторные тесты и диагностические мероприятия

- Пункция костного мозга.
- α-галактозидаза сыворотки крови.
- Экскреция 5-гидроксииндолауксусной кислоты с мочой.
- Биопсия мышц (морфологическое и иммуногистохимическое исследование).

ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Дилатационная кардиомиопатия в настоящее время определяется наличием беспричинной левожелудочковой (ЛЖ) или бивентрикулярной дилатации и систолической дисфункции при отсутствии аномальных условий нагрузки (артериальной гипертензии, заболеваний клапанного аппарата или ишемической болезни сердца), достаточных чтобы вызвать дилатацию и глобальные систолические нарушения.

- Наиболее гетерогенная группа.
- Часто имеет генетическую предрасположенность и приобретенный характер заболевания (послеродовая, воспалительная, алкогольная).
- Патогенетические механизмы наименее изучены вследствие гетерогенности.

Современный взгляд на механизмы развития ДКМП

Апоптоз, дисфункция митохондрий, изменение регуляции генов, модификация внеклеточного матрикса.

Основные клинические синдромы

У больных с ДКМП симптомы обычно появляются постепенно. У некоторых пациентов симптомы отсутствуют вообще, несмотря на наличие дилатации желудочков в течение месяцев и лет.

✓ Систолическая ХСН (левожелудочковая или бивентрикулярная) с признаками застоя крови в малом и большом кругах кровообращения.

✓ Нарушения ритма и проводимости (желудочковые аритмии, фибрилляция предсердий, АВ-блокады и блокады ножек пучка Гисса).

✓ Тромбоэмболические осложнения (ТЭЛА и эмболия в артерии большого круга кровообращения).

✓ Симптоматическая стенокардия (вследствие субэндокардиальной ишемии и гипоперфузии).

✓ К моменту постановки диагноза 73 % больных имеют симптомы застойной сердечной недостаточности.

Клинические варианты

Изолированное поражение миокарда и превалирование симптомов СН.

- ДКМП и прогрессирование нарушений ритма и проводимости.
- ДКМП + нервно-мышечные симптомы, высокий уровень КФК.
- ДКМП + полиорганное поражение.

Больной Л. с дебютом заболевания в 15 лет с симптомом сердечной недостаточности на фоне ДКМП.

- *При неврологическом обследовании – мышечная слабость и атрофия мышц тазового пояса и нижних конечностей, повышение КФК в 10 раз.*
- *Обнаружена мутация в гене дистрофина (DMD) по типу делеции в 50 экзоне.*
- *Для X-связанной формы ДКМП вследствие мутаций гена дистрофина характерна ранняя манифестация у мужчины в возрасте до 20 лет, отсутствие нарушений ритма, высокие цифры КФК, поражение мышц по типу миодистрофии Дюшенна-Беккера.*

Диагностические критерии для родственников пробанда

ГЛАВНЫЕ:

1. Необъяснимое снижение ФВЛЖ $< 50\%$, но $> 45\%$.
2. Необъяснимая дилатация ЛЖ (диаметр или объем) в соответствии с нормограммами (диаметр/объем ЛЖ $> 2SD + 5\%$).

ВТОРОСТЕПЕННЫЕ:

1. Полная БЛНПГ или А-В блокада (PR > 200 мс или А-В блокада более высокой степени).
2. Необъяснимые желудочковые нарушения ритма (> 100 желудочковых экстрасистол в час за 24 часа или неустойчивая желудочковая тахикардия при частоте > 120 ударов в 1 минуту).
3. Сегментарные нарушения стенок ЛЖ в отсутствие нарушений внутрижелудочковой проводимости.
4. Позднее усиление сигнала гадолиния по МРТ.

5. Признаки воспаления, некроза и/или фиброза в отсутствие ишемического генеза по результатам эндомикардиальной биопсии.
6. Наличие антимиокардиальных антител по одному или более тестов.

У многих родственников, являющихся носителями мутации или имеющих антитела к ткани сердца, наблюдается доклиническая фаза без кардиального проявления, которая впоследствии прогрессирует до умеренных структурных аномалий, таких как изолированная дилатация ЛЖ (присутствует у ~25 % родственников в случае семейной ДКМП и которая предсказывает развитие полного фенотипа в течение следующих лет). Согласно официальному заявлению рабочей группы Европейского общества кардиологов по заболеваниям миокарда и перикарда (2016) осуществлен пересмотр определения дилатационной кардиомиопатии, введено понятие «гипокинетическая недилатационная кардиомиопатия».

Клинический диагноз и итоговое лечение могут быть оптимизированы путем обновления критериев постановки диагноза у родственников больных ДКМП и создания новой категории гипокинетической недилатационной кардиомиопатии (ГНДКМП).

ДКМП – новая модель олигогенного наследования (т.е. заболевание вызвано малым числом мутаций в одном или более чем одном гене):

- значительные сложности для генетического консультирования и предсказательного тестирования;
- одно из объяснений значительных вариаций в пенетрантности заболевания, наблюдаемых в некоторых отдельных семьях;
- с клинической точки зрения, тщательная фенотипическая оценка пациентов и их семей имеет решающее значение для корректной интерпретации генетических результатов.

Диагностическое обследование:

- Ишемическая болезнь сердца должна быть исключена у пациентов старше 35 лет.

- *Первая линия* лабораторного тестирования должна включать: КФК, ЛДГ (общая и фракции), функции почек, анализ мочи на протеинурию, тесты функции печени, гемоглобин и подсчет белых кровяных клеток в крови, концентрация сывороточного железа, ферритина, кальция, фосфата, натрийуретического пептида и тиреотропного гормона.
- *Вторая линия диагностики* должна быть направлена на подозреваемую этиологию (гемохроматоз, анемии, нарушение функции щитовидной железы и т.д.).
- Магнитный резонанс сердца (МРТ) для оценки анатомии, структуры и функции желудочков и для определения характеристик ткани: фиброз, отек, инфильтрация.
- При подозрении на миокардит рекомендована *эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ)* [включая стандартные окраски препаратов гистологию, иммуногистологию и полимеразную цепную реакцию (ПЦР)]. ЭМБ рекомендована при наличии подозрений на болезнь накопления или метаболические заболевания, которые не могут быть подтверждены другими методами.
- *Скрининг* с использованием эхокардиографии и ЭКГ рекомендован всем родственникам первой линии родства пациента-носителя заболевания с ДКМП независимо от семейной истории.
- *Генетическое тестирование* рекомендовано при наличии семейной формы ДКМП или при спорадической ДКМП с клиническими признаками, предполагающими конкретное/редкое генетическое заболевание (например, ДКМП + атриовентрикулярная блокада или повышение КФК).
- *Использование секвенирования следующего поколения (NGS)* для анализа очень больших панелей генов, включая тайтин, может рассматриваться, когда семейная форма заболевания предполагает проводить сегрегационный анализ (т.е. нескольких родственников с ДКМП и доступной ДНК).

Поскольку у родственников пациентов с ДКМП или с ГНДКМП может развиваться явное заболевание, они должны быть рассмотрены для клинического и генетического скрининга.

Определение заболевания у родственника

Явное заболевание:

- Соответствует критериям для ДКМП или ГНДКМП.

Вероятное заболевание:

- Один главный критерий + по меньшей мере, один второстепенный критерий

ИЛИ

- Один главный критерий + носительство причинной мутации, идентифицированное у пробанда.

Возможное заболевание:

- Два второстепенных критерия.

ИЛИ

- Один второстепенный критерий + носительство причинной мутации, идентифицированное у пробанда.
- Один главный критерий, но без какого-либо второстепенного критерия и без генетических данных по семье.

Определение семейного заболевания

Определение семейной формы заболевания в отсутствие однозначной молекулярно-генетической информации о семье:

- Когда два или более индивидуума (родственники первой или второй ступени) имеют ДКМП или ГНДКМП, соответствующую диагностическим критериям для «явного» заболевания
ИЛИ
- При наличии пациента-носителя заболевания, соответствующего диагностическим критериям для ДКМП/ГНДКМП, и родственника первой ступени с доказанной с помощью аутопсии ДКМП и внезапной смертью в возрасте < 50 лет.

Генетическая предрасположенность, реализуемая под влиянием факторов окружающей среды, например, миокардит с трансформацией в ДКМП:

- Подтвержденный с помощью биопсии миокардит может быть обратимым, если излечен острый воспалительный процесс и причина (например, вирусная инфекция) купирована. До 30 % случаев вирусного миокардита может прогрессировать до ДКМП.
- В случаях семейного и несемейного происхождения инфекционно-отрицательный миокардит, с или без фенотипа ДКМП, представляет собой органспецифичное аутоиммунное заболевание, возникающее у генетически предрасположенных индивидуумов.
- В таких случаях у родственников, не имеющих симптомов, могут обнаруживаться сывороточные органспецифичные антитела к ткани сердца, которые ассоциированы с умеренными аномалиями левого желудочка и предсказывают прогрессирование до ДКМП.
- Систолическая дисфункция или дилатация ЛЖ при заболеваниях, таких как миокардит, может быть очень умеренной или при некоторых обстоятельствах отсутствовать, несмотря на наличие клинически значимого заболевания миокарда – по

данным МРТ сердца, радионуклидных исследований или эндомиокардиальной биопсии.

- Наличие нарушений ритма (желудочковая или наджелудочковая аритмия или нарушения проводимости), которые можно наблюдать при миокардите или на ранней фазе генетических заболеваний, таких как ДКМП-ассоциированные с ламинном А/С и нервно-мышечными заболеваниями.
- Явная фаза систолической дисфункции обычно ассоциирована с дилатацией ЛЖ, но последняя в некоторых случаях может отсутствовать (описано у носителей мутации гена ламина А/С и у некоторых пациентов без известной генетической причины).

Генетическая предрасположенность, реализуемая под влиянием факторов окружающей среды, например, перипартальная кардиомиопатия

- Перипартальная кардиомиопатия (ППКМП) представляет собой редкое, но потенциально опасное для жизни заболевание, определяемое развитием необъяснимой систолической сердечной недостаточности к концу беременности или в течение нескольких месяцев после родов.
- Этиология является сложной и включает: аутоиммунную природу, фетальный микрохимеризм, вирусную инфекцию, стресс-активированные цитокины, токсичность, вызванную аномальным продуктом расщепления пролактина.
- Есть данные о том, что некоторые женщины с перипартальной КМП являются носителями редких мутаций, а реализация генетического дефекта с развитием ДКМП происходит на фоне беременности и после родов.

Негенетические варианты ДКМП: лекарственные средства (антинеопластические, антрациклины, психотропные препараты, антиретровирусные агенты и др.) и токсины (кокаин, амфетамины, экстази и др.). Систолическая дисфункция ЛЖ может исчезать после выведения лекарственного средства или токсина, но может сохраняться в течение многих лет в субклинической форме.

В случае алкоголя и некоторых лекарственных средств, таких как антрациклины, по-видимому, существует индивидуальная восприимчивость, которая реализуется с участием генетических и негенетических механизмов.

Например, в целом у лиц, злоупотребляющих алкоголем, тяжесть повреждения миокарда слабо коррелирует с длительностью и количеством выпитого алкоголя. *Большое значение имеет индивидуальная предрасположенность:*

- Среди больных алкоголизмом 70 % имеют отягощенную наследственность, среди здоровых этот показатель составляет 10-15 %. С точки зрения медицинской генетики, алкоголизм относят к полигенным заболеваниям.
- Активно изучается роль генетических факторов, детерминирующих его метаболизм в организме.
- Наряду с синтазой III этиловых эфиров жирных кислот в метаболизме этанола принимают участие алкоголь дегидрогеназа, альдегид дегидрогеназа и цитохром P4502E1 (CYP2E1), причем для них также характерен генетический полиморфизм, который ассоциируется с различной скоростью метаболизма этанола и структурными изменениями в органах.

Дифференциальный диагноз сложен и требует исключения большого количества генетически обусловленных и негенетических вариантов ДКМП.

Лечение. Уменьшению симптомов сердечной недостаточности и улучшению прогноза могут способствовать физические тренировки. Лекарственная терапия направлена на блокаду всех звеньев патогенеза, что сопровождается увеличением продолжительности жизни пациентов и улучшением ее качества. Лечение сердечной недостаточности следует проводить в соответствии Национальными рекомендациями ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН. Оценка риска и первичная профилактика ВСС при ДКМП – трудная задача. Больных ДКМП можно отнести к группе высокого риска ВСС, если у них обнаружена неустойчивая ЖТ, подтвержденная данными ХМ, КДР ЛЖ > 70 мм или

ФВ ЛЖ < 30 %. В качестве метода первичной профилактики ВСС установка ИКД имеет преимущества по сравнению с применением амиодарона. Серьезным предиктором ВСС при ДКМП считают синкопальные состояния вследствие электрической нестабильности миокарда. Указание на ВСС в семейном анамнезе является показанием для установки ИКД (вторичная профилактика). При ФП у больных ДКМП следует достигать контроля ритма и(или) оптимальной частоты желудочковых сокращений. При ФП рекомендована антикоагулянтная терапия для профилактики тромбоэмболических осложнений. Трансплантация сердца до сих пор остается радикальным методом лечения пациентов, страдающих ДКМП с терминальной стадией СН, рефрактерной к проводимой медикаментозной терапии. Основная альтернатива трансплантации сердца – использование аппаратов вспомогательного кровообращения.

Прогноз. Ранняя постановка диагноза улучшает прогноз и ответ на терапию. Пятилетняя выживаемость после подтвержденного диагноза ДКМП составляет от 30 % до 36 %.

Таким образом, КМП остаются одними из наименее изученных заболеваний миокарда. С внедрением в широкую клиническую практику метода визуализации миокарда (МРТ, сцинтиграфии), а также с возможностью проведения молекулярно-биологических и молекулярно-генетических исследований достигнут существенный прогресс в понимании этиопатогенеза, что нашло отражение в существующих классификациях и определениях.

НЕКОМПАКТНЫЙ МИОКАРД

Некомпактный миокард левого желудочка (ЛЖ) – заболевание сердца, характеризующееся двухслойным миокардом, множественными выступающими трабекулярными структурами и глубокими межтрабекулярными карманами, сообщающимися с полостью ЛЖ. Некомпактность миокарда ЛЖ может возникать изолированно или в сочетании с врожденными пороками сердца, такими как дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) или стенозом пульмонального клапана, генетическими синдромами и нейромышечными заболеваниями.

Диагностические критерии некомпактного миокарда ЛЖ

ЭХО-КТ

Jenni et al. 2001

1. Утолщение миокарда с двухслойной структурой, состоящей из тонкого компактного эпикардального слоя/полосы (С) и более толстого некомпактного эндокардиального слоя (NC) или трабекулярная сеть с глубокими эндокардиальными пространствами; C/N отношение > 2,0
2. Преимущественная локализация: срединно-латеральные, срединно-нижние сегменты и верхушка ЛЖ.
3. Наличие при цветном доплеровском исследовании глубоких межтрабекулярных карманов, наполненных кровью из полости ЛЖ.
4. Отсутствие другой органической патологии структур сердца и сосудов (в случае изолированного синдрома).
5. Оценка по короткой оси; отношение C/N измеряется в конце систолы.

<p>Stollberger et al., 2013</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Более трех выступающих трабекул, определяемых в конце диастолы, хорошо отличимых от папиллярных мышц и ложных хорд. 2. Некомпактная часть двухслойной миокардиальной структуры, сформированная этими трабекулярностями, лучше всего определяется в конце систолы. 3. Перфузия межтрабекулярных пространств из полости ЛЖ в конце диастолы. 4. Отношение некомпактного к компактному слою $> 2:1$ в конце систолы. Диагностические критерии меняются в течение последних лет
<p>Paterick et al. , 2012</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Оценка размеров трабекул (NC миокард) по отношению к толщине С слоя должна производиться в множественных визуализирующих окнах и на разных уровнях желудочка на всем протяжении сердечного цикла. 2. Выявление двухслойного миокарда [С и NC) производится в парастернальной позиции по короткой оси на срединном и верхушечном уровнях и в апикальной 2- и 4-камерной позициях. 3. Толщина С и NC слоев миокарда лучше всего измеряется по короткой оси в конце диастолы, диагностическим для некомпактного миокарда считать NC/С соотношение >2.
<p>МРТ</p>
<p>Petersen et al., 2005</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Отношение некомпактного к компактному слою $> 2,3$. 2. Измерение: в конце диастолы.
<p>Jacquier et al. , 2010</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Трабекулярная масса ЛЖ составляет $> 20 \%$ от глобальной массы ЛЖ. 2. Измерение: трабекулярность ЛЖ и глобальная/компактная масса ЛЖ оцениваются в конце диастолы.

Клинические варианты:

1. Изолированный некомпактный миокард ЛЖ. Случай, когда морфология некомпактного миокарда наблюдается в ЛЖ с нормальной систолической и диастолической функцией, нормальными размерами и толщиной стенок. Генетическая основа изолированного некомпактного миокарда остается малоизученной.

2. Некомпактный миокард ЛЖ, ассоциированный с дилатацией и дисфункцией ЛЖ в начале заболевания (например, инфантильная кардиомиопатия при синдроме Барта). Таффазинопатии представляют собой уникальную модель некомпактного миокарда ЛЖ, как кардиомиопатии.
3. Некомпактный миокард ЛЖ, отвечающий всем критериям ДКМП, ГКМП, РКМП или аритмогенной дисплазии ПЖ. В этих случаях присутствуют и кардиомиопатия, и некомпактный миокард ЛЖ.
4. Некомпактный миокард, ассоциированный с врожденными пороками сердца (от открытого артериального протока или дефектов межпредсердной/межжелудочковой перегородки до более серьезных состояний, таких как аномалия Эбштейна или синдрома гипоплазии левых отделов сердца). Эти случаи могут быть как спорадическими, так и семейными, с наличием врожденных пороков сердца более чем у одного члена семьи.
5. Синдромы с некомпактным миокардом ЛЖ (как спорадические, так и семейные), при которых морфология некомпактного миокарда является одной из кардиальных признаков, ассоциированных как с моногенными дефектами, так и хромосомными аномалиями. К таким синдромам относятся редкие заболевания, некоторые из которых, впрочем, хорошо известны кардиологам (болезнь Андерсона-Фабри, болезнь Данона), за счет того, что фенотип ГКМП очень часто является первой манифестацией данных состояний. Приобретенный или потенциально обратимый изолированный некомпактный миокард ЛЖ, случаи которого описаны у атлетов, при серповидноклеточной анемии, беременности, миопатиях, хронической почечной недостаточности.
6. Некомпактный миокард ПЖ, как изолированный процесс, или совместный, также затрагивающий ЛЖ.

АРИТМОГЕННАЯ ДИСПЛАЗИЯ СЕРДЦА

Определение

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ), чаще называемая аритмогенной дисплазией сердца (АДС), – заболевание миокарда, которое характеризуется фиброзно-жировым перерождением миокарда, затрагивающем как ПЖ, так и ЛЖ, с широкой фенотипической экспрессией клинических признаков.

Распространенность

Истинная распространенность неизвестна, по приблизительным оценкам она варьирует в пределах 1:2000–1:5000. Соотношение мужского пола к женскому примерно 3:1, но в генотипированных когортах соотношение полов равно единице.

Клинико-генетические сопоставления

- 30-50 % случаев АДС носят семейный характер.
- Ген десмоплакина был также первым из генов, выявленным при аутосомно-доминантной форме АДС. Этот фенотип был «классической аритмогенной дисплазией» с клиническими проявлениями в виде аритмии, внезапной смерти и вовлечением ПЖ и ЛЖ по мере прогрессирования заболевания.
- Ген плакофиллина-2 кодирует десмосомальный белок *plakophilin-2* (PKP2). PKP2-мутации были обнаружены у 11-43 % пациентов. PKP2 – довольно распространенная мутация, особенно в случаях с документированным семейным анамнезом.
- Десмоглеин – еще один компонент десмосом, а десмоглеин-2 (DSG2) – единственная изоформа, экспрессируемая в кардиомиоцитах. Морфологические изменения ПЖ были представлены у 66 % носителей этого гена, вовлечение ЛЖ – у 25 %.

Клиническое течение

Обычно описывают четыре этапа заболевания:

- 1) латентный;

- 2) симптоматические желудочковые аритмии из ПЖ;
- 3) изолированная правожелудочковая недостаточность;
- 4) дилатационная бивентрикулярная КМП.

АДПЖ наиболее часто проявляется неустойчивой ЖТ и обмороками. Некоторые области правого желудочка классически вовлечены в процесс, это так называемый «треугольник дисплазии» (выносящий тракт, верхушка, субтрикуспидальная область).

Диагностика

- **«Большие» критерии**

Миоциты <60 % при морфометрическом анализе (или <50% при подсчете), с замещением фиброзной тканью миокарда свободной стенки ПЖ в ≥ 1 образце.

- **«Малые» критерии**

Миоциты 60-75 % при морфометрическом анализе (или 50-65 при подсчете), с замещением фиброзной тканью миокарда свободной стенки ПЖ в ≥ 1 образце.

- **«Большие» критерии**

Неустойчивая или устойчивая ЖТ с морфологией ЛНПГ или передневерхнего разветвления ЛНПГ (отрицательные QRS в отведениях II, III, и aVF и положительные в отведении aVL).

- **«Малые» критерии**

Неустойчивая или устойчивая ЖТ с морфологией ЛНПГ (положительные QRS в отведениях II, III, и aVF и отрицательные в aVL).

>500 ЖЭ за 24 ч (суточное мониторирование ЭКГ).

- **«Большие» критерии**

– АДПЖ/АДС подтверждена у родственника первой степени родства (ближайшего) по современным Критериям Рабочей Группы.

– АДПЖ/АДС подтверждена патологоанатомически при аутопсии или при хирургическом вмешательстве у родственника первой степени родства.

- Идентификация патогенной мутации (Δ), ассоциированной или возможно ассоциированной с аритмогенной дисплазией ПЖ и/или ЛЖ у пациента.
- **«Малые» критерии**
 - Семейный анамнез АДПЖ/АДС у родственника первой степени родства, у которого невозможно определить, соответствует ли диагноз по современным Критериям Рабочей Группы.
 - Преждевременная внезапная смерть (<35 лет) за счет предполагаемой АДПЖ/АДС у родственника первой степени родства.
 - АДПЖ/АДС подтверждена патологоанатомически или по настоящим (современным) Критериям рабочей Группы у родственника второй степени родства.

Дифференциальный диагноз

При наличии правожелудочковой тахикардии должны быть исключены следующие заболевания сердца:

- врожденные заболевания сердца (тетрада Фалло, первичная ЛГ, аномалия Эбштейна);
- приобретенные заболевания трехстворчатого клапана;
- ДКМП с преимущественным поражением ПЖ;
- некомпактный ЛЖ и ПЖ.

Лечение:

- У больных с документированными устойчивыми желудочковыми нарушениями сердечного ритма медикаментозная терапия может рассматриваться в качестве альтернативы ИКД в случаях, когда имплантация устройства невозможна, β -адреноблокаторы, соталол и амиодарон являются эффективными.
- Краткосрочная частота успеха при катетерной абляции варьирует в пределах 60-90 %, желудочковая тахикардия часто возвращается (60 % случаев) и может привести к внезапной сердечной аритмической смерти.

- КВДФ – это наиболее эффективное предупреждение внезапной аритмической смерти. Однако точная роль данного подхода в изменении естественного течения АДС, предотвращении внезапной и невнезапной смерти подлежит анализу в проспективных исследованиях на больших когортах пациентов.
- Трансплантация сердца.

СИНДРОМ МАРФАНА

Синдром Марфана – генетически обусловленное заболевание соединительной ткани с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся вовлечением сердечно-сосудистой, опорно-двигательной, зрительной и других систем.

- Причина развития заболевания – гетерозиготные мутации в гене фибриллина. Описано около 1000 мутаций.
- У 3 % пациентов мутации в гене фибриллина отсутствуют.
- Подавляющее большинство в гене фибриллина приводят к развитию классических форм заболевания.
- Важную роль в патогенезе заболевания играет трансформирующий фактор роста бета TGF-бета.

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ – ключевые признаки:

- Расширение/расслоение аорты и эктопия хрусталика.
- Положительные результаты генетического исследования.
- Системное вовлечение соединительной ткани (СВСТ), которое рассчитывают путем суммирования баллов, присвоенных признакам, обладающих наибольшей специфичностью.

Балльная оценка системного вовлечения соединительной ткани

ПРИЗНАК	Балл
Симптом запястья и большого пальца	3
Симптом запястья и большого пальца	1
Килевидная деформация грудной клетки	2

Воронкообразная деформация грудной клетки или асимметрия грудной клетки	1
Вальгусная деформация стопы	2
Плоскостопие	1
пневмоторакс	2
Эктазия твердой мозговой оболочки	2
Протрузия тазобедренного сустава	2
Увеличенное отношение размаха рук к росту и нетяжелая степень сколиоза	1
Сколиоз или тораколюмбальный кифоз	1
Недоразгибание локтевого сустава	1
Лицевые признаки (долихоцефалия, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей)	1
Кожные стрии	1
Миопия > 3 диоптрий	1
Пролапс митрального клапана	1

В случае (+) семейного анамнеза диагноз «синдром Марфана» может поставлен в случаях выявления расширения аорты в сочетании с признаками на 7 баллов и более.

Тактика ведения пациентов с синдромом Марфана:

- Наблюдение кардиолога.
- ЭХОКГ контроль.
- Хирургическое лечение пациентов с синдромом Марфана рекомендовано при размере аорты более 50 мм.
При размерах аорты 46-50 мм оперативное лечение рекомендуют при:
 - увеличении размеров аорты более чем на 2 мм в год;
 - планируемой беременности;
 - семейном анамнезе расслоения аорты;
 - тяжелой аортальной или митральной недостаточности.

Медикаментозная терапия:

- Бета-блокаторы (при отсутствии противопоказаний).
- Антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан).

Разрабатываемые новые направления терапии КМП:

- Фермент-заместительная терапия – уже используется в клинической практике.
- Индукторы экспрессии шаперонов (geranylgeranylacetone, симвастатин и др.) – предотвращение деградации частично аномальных протеинов.
- Предотвращение агрегации протеинов.
- Усиление клиренса белковых депозитов.
- Генотерапия.
- Антисенс-терапия.

Литература для самоподготовки

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al., American Heart Association, Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee, Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups, Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807-16.
1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270-6
2. ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation*. 2011; 124(2):2761–2796.

3. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2014;35(39):2733–2779. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
4. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, Duboc D, Gimeno J, de Groote P, Imazio M, Heymans S, Klingel K, Komajda M, Limongelli G, Linhart A, Mogensen J, Moon J, Pieper PG, Seferovic PM, Schueler S, Zamorano JL, Caforio AL, Charron P. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases.//*European Heart Journal*. 2016 Jun 14;37(23):1850-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv727. Epub 2016 Jan 19.
5. Гудкова А.Я., Костарева А.А. Гипертрофическая кардиомиопатия Учебное пособие для студентов старших курсов, интернов, клинических ординаторов и слушателей факультета постдипломного образования. СПб, изд-во СПбГМУ, 2017 (32 стр)
6. Гудкова А.Я. Кардиомиопатии. Национальное Руководство «Кардиология» (краткое издание) под ред. акад. РАН Е.В. Шляхто. Изд. «Геотар», Москва, 2018г-815С.,объем 43,68 усл.печ.л., - 2-Е издание (переработанное и дополненное), тираж 3000.
7. Гудкова А.Я., и др., 2016.Системный транстиретиновый амилоидоз Учебное пособие для студентов старших курсов, интернов, клинических ординаторов и слушателей факультета постдипломного образования. СПб, изд-во СПбГМУ, 2016 (49 стр)

