

ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Трисветова Е.Л.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск

Определение. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) - диффузное заболевание миокарда неизвестной этиологии, характеризующееся расширением всех камер сердца с выраженным нарушением систолической функции. Дилатация и систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) формируются при отсутствии патологических условий для нагрузки (артериальная гипертензия - АГ, клапанные пороки сердца) или ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Распространенность. ДКМП - самая распространенная кардиомиопатия (КМП), встречается в 60% среди всех КМП, с частотой 1 случай на 2500 населения. Заболеваемость составляет 5–7,5 случая на 100 тыс. населения в год. У мужчин диагностируют в 2–3 раза чаще чем у женщин. В 30% случаев причиной хронической сердечной недостаточности является ДКМП.

Этиология. В большинстве случаев этиология заболевания неизвестна, вместе тем в развитии ДКМП большое внимание уделяют семейным и гене-

тическим факторам, перенесенному вирусному миокардиту, иммунологическим нарушениям. Фенотип ДКМП может развиваться при мутациях различных генов, кодирующих белки цитоскелета, саркомерные белки, Z-диски, ядерные мембраны, при дефектах X-хромосомы и т.д.

В генетических исследованиях при идиопатической КМП в трети случаев определяют семейную предрасположенность, при которой преобладает аутосомно-доминантное наследование. Наряду с аутосомно-доминантным наследованием описаны случаи аутосомно-рецессивных, X-сцепленных и митохондриальных форм КМП.

Митохондриальные КМП возникают в результате аномалий митохондриальных структур и дисфункции процесса окислительного фосфорилирования. Вследствие мутации генов нарушается энергетический обмен кардиомиоцитов, приводящий к развитию ДКМП.

Большое значение в развитии ДКМП имеет энтеровирусная инфекция (вирус Коксаки, В, гепатита С, герпеса, цитомегаловирус-у). Персистирующие вирусы встраивают свою РНК в генетический аппарат кардиомиоцитов, повреждая митохондрии и нарушая энергетический метаболизм клеток. Известно наличие кардиоспецифических аутоантител, таких как антимиозин, антиактин, антимиолема, анти-альфа-миозин, анти-бета-миозин тяжелых. Обнаружен также анти-аденозин-дифосфат-аденозин-трифосфат, представляющий антитела к митохондриальной мембране кардиомиоцита и оказывающий неблагоприятное влияние на функционирование мембранных кальциевых каналов, что в свою очередь приводит к нарушению метаболизма миокарда. В исследованиях отмечено у пациентов с ДКМП повышение активности провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α) в крови. Считают, что при исходном аутоиммунном дефиците повреждающее действие вирусов чаще приводит к развитию ДКМП.

Предположительно у некоторых пациентов заболевание начинается с острого миокардита (вероятно, вирусного), при котором развивается распространенный некроз кардиомиоцитов с исходом в хронический фиброз. Со-

хранившийся миокард расширяется, истончается и компенсаторно гипертрофируется, что сопровождается появлением трикуспидальной и митральной недостаточности, дилатации предсердий.

В большинстве случаев поражаются оба желудочка, реже – только левый, изредка – только правый желудочек сердца.

Проявления ДКМП могут присутствовать при митохондриальных цитопатиях, метаболических нарушениях (гемохроматоз), дефицитных состояниях, эндокринных заболеваниях, при использовании кардиотоксичных медикаментов, на поздних стадиях воспалительных процессов в миокарде. К ДКМП отнесена перипартальная КМП, которая развивается на последнем месяце беременности или в течение 5 мес после родов.

Установлено более 80 различных вариантов поражения миокарда, способных приводить к развитию ДКМП. Хроническое избыточное употребление алкоголя может сопровождаться развитием ДКМП, что связывают с прямым токсическим эффектом алкоголя и его метаболитов на миокард, развитием у хронических алкоголиков нарушений питания, токсическими эффектами различных компонентов, входящих в состав алкогольных напитков. Развитие алкогольной ДКМП наблюдают при употреблении больших количеств алкоголя в течение длительного времени (часто — более 10 лет), однако ее возникновение вполне возможно и при значительно меньшей продолжительности злоупотребления алкоголем.

К основным причинам, вызывающим развитие несемейной / негенетической ДКМП, относятся следующие:

- Электролитные нарушения:
- Эндокринные нарушения
- Инфекционные заболевания
- Инфильтративные заболевания
- Нейромышечная патология
- Нарушения питания
- Воздействие токсинов

- Тахикардии

Патогенез. В основе заболевания лежит гибель отдельных клеток в различных участках сердечной мышцы. В некоторых случаях гибели клеток предшествует воспаление сердечной мышцы (миокардит), часто вирусной природы. Клетки миокарда, пораженные вирусом, становятся чужеродными для организма, и развивается комплекс реакций иммунного ответа, направленных на их уничтожение. Постепенно происходит замещение погибших мышечных клеток соединительной тканью, не обладающей способностью к растяжимости и сократимости, присущими миокарду. Сократительная функция миокарда снижается, камеры сердца, чтобы компенсировать снижение насосной функции сердца расширяются, происходит дилатация. Оставшийся неизменным миокард гипертрофируется, уплотняется. Одновременно происходит компенсаторное учащение ритма сердечных сокращений, способствующее увеличению доставки кислорода органам и тканям.

Возможности дилатации и гипертрофии миокарда ограничиваются жизнеспособным миокардом, площадь которого индивидуальна в каждом случае заболевания. При переходе в стадию декомпенсации наблюдают снижение сократительной функции миокарда и развитие хронической сердечной недостаточности, при которой наблюдают уменьшение поступления в органы и ткани кислорода, необходимого для их нормальной жизнедеятельности, а количество углекислого газа в них при этом увеличивается. Течение заболевания ухудшает появление недостаточности митрального и трикуспидального клапанов сердца вследствие перерастяжения их клапанного кольца на фоне дилатации камер сердца.

На поздних этапах ДКМП возникают жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, способные приводить к смерти. Вследствие снижения насосной функции сердца и неравномерности сокращения миокарда в камерах сердца образуются пристеночные тромбы с последующим развитием эмболии по малому или большому кругу кровообращения.

Клинические симптомы. Патогномоничные признаки отсутствуют. Симптомы появляются при прогрессировании сердечной недостаточности, развитии тромбоэмболии или нарушений ритма и проводимости сердца: сердцебиение, синкопе, слабость, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке. Эти признаки появляются на поздних стадиях заболевания, в связи с чем распознавание ДКМП до появления указанных симптомов вызывает значительные трудности. Внезапная сердечная смерть может появиться до развития симптомов хронической сердечной недостаточности.

Диагностика. К важным признакам относится увеличение размеров сердца, преимущественно левого желудочка, в то время как отсутствуют другие причины (пороки сердца, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония и т.п.). Кардиомегалию в виде расширения сердца в обе стороны и смещение верхушечного толчка влево и вниз определяют при перкуссии сердца. При аускультации в тяжелых случаях выслушивают ритм галопа, тахикардию, систолический шум относительной недостаточности митрального и/или трехстворчатого клапана. У 20% пациентов развивается фибрилляция предсердий. Артериальное давление обычно нормальное или слегка повышено (вследствие сердечной недостаточности).

На ЭКГ - признаки увеличения размеров сердца, снижение вольтажа зубцов желудочкового комплекса, нарушения проводимости в виде блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса, или полной блокады левой ножки пучка Гиса, стойкая синусовая тахикардия, другие нарушения ритма и проводимости. У 85% больных ДКМП имеются ЭКГ-признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. К особенностям ЭКГ при этом следует отнести — максимально высокий зубец R в V₆ и минимально — в I, II, III. В результате отношение высоты зубца в V₆ к амплитуде наибольшего зубца R в I—III превышает 3 у 67% больных. Характерны стабильные нарушения процесса реполяризации, обусловленные дистрофическими изменениями в миокарде и кардиосклерозом. Иногда наблюдают зубцы Q, морфологическим субстратом которых является диффузный или очаговый кардиосклероз.

При рентгенологическом исследовании обнаруживают значительное увеличение желудочков (часто в сочетании с умеренным увеличением левого предсердия). Характерным признаком является форма сердца в виде шара, что является следствием миогенной дилатации. Кардиоторакальный индекс превышает 0,55 в 100% случаев. При развитии относительной атриовентрикулярной недостаточности выявляются признаки регургитации. Встречаются признаки легочной артериальной гипертензии, венозного застоя или перенесенных тромбоэмболий. Нарушения в малом круге кровообращения проявляются усилением легочного сосудистого рисунка, а также появлением трансудата в плевральных полостях, который образуется вследствие повышения давления в сосудах легких.

Эхокардиография – один из основных методов в диагностике заболевания. При исследовании определяют развитие дилатации полостей и гипертрофию стенок, причем выраженность дилатации значительно превышает степень гипертрофии. Конечный диастолический размер левого желудочка, как правило, превышает 6 см (до 12 см). Нарушения сократимости носят диффузный характер, но могут быть и участки акинезии, как результат слияния очагов фиброза или последствий тромбоэмболии коронарных сосудов. Отмечают значительное снижение фракции выброса (до 18% и ниже). Помимо этого, ЭхоКГ позволяет уточнить увеличение амплитуды движения неизменных створок митрального клапана. При ЭхоКГ выявляют наличие тромба в камерах сердца.

При катетеризации сердца выявляют повышение конечного диастолического давления в левом и правом желудочках, давления в «легочных капиллярах» и легочной артерии. Отсутствует градиент давления на клапанах и в полости левого желудочка. При коронарографии признаки выраженного атеросклеротического поражения (более 50%) отсутствуют. Результаты радионуклидного исследования свидетельствуют о расширении полостей сердца, нарушении локальной сократимости на фоне диффузного снижения сократимости миокарда, снижении фракции выброса обоих желудочков, нали-

чий диффузных и очаговых дефектах накопления препарата (сцинтиграфия миокарда таллием-201).

Для дифференциальной диагностики с другими КМП (АДПЖ, амилоидоз, саркоидоз, др. инфильтративными типами), воспалительными заболеваниями миокарда и оценки риска смерти проводят магнитно-резонансную томографию (МРТ), при которой выявляют короткий период полувыведения гадолиния, пятнистое «мягкое» отсроченное накопление гадолиния и акинезию/дискинезию с поздним накоплением гадолиния в передне-базальной части перегородки или папиллярных мышцах, редко жировое замещение в пределах стенки левого желудочка и глобальную продольную деформацию, являющуюся характеристикой прогностического риска (рис.).

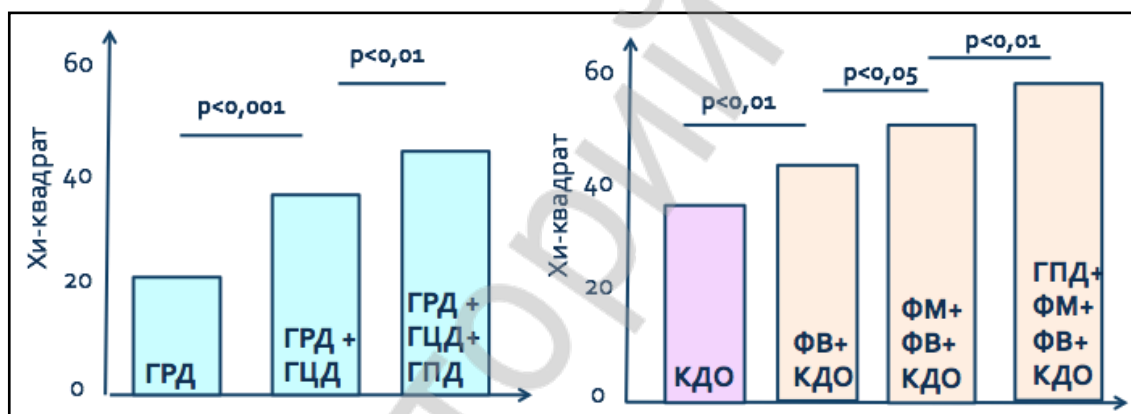


Рисунок - Глобальная продольная деформация, выявляемая при МРТ – дополнительный фактор оценки прогностического риска (ГРД – глобальная продольная деформация, ГЦД – глобальная циркулярная деформация, ГРД – глобальная радиальная деформация, КДО – конечный диастолический объем, ФВ – фракция выброса, ФМ – количественная оценка фиброза миокарда)

Эндомиокардиальная биопсия как метод верификации диагноза используется редко, так как нет специфических признаков ДКМП, а полиморфность миокарда при этом заболевании не позволяет изменения, выявленные в биоптате, переносить на весь миокард. Этот метод должен использоваться при проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, имеющими характерные патогномоничные признаки. Клинические показания к эндомиокардиальной биопсии с классом и уровнем доказательности представлены в таблице.

Таблица - Показания для выполнения эндомиокардиальной биопсии
(Cooper L.T. et al. Circulation 2007;116: 2216-2233)

| Клиника | Класс рекомендаций | Уровень доказательности |
|---|--------------------|-------------------------|
| Появление сердечной недостаточности менее 2 недель при нормальных размерах или дилатации ЛЖ | I | B |
| Появление сердечной недостаточности 2 нед. – 3 мес., ассоциированной с дилатацией ЛЖ, появлением ЖА, блокады 2-3 ст. или отсутствии реакции на обычную терапию в течение 1-2 недель | I | B |
| Сердечная недостаточность более 3 мес., ассоциированная с дилатацией ЛЖ, появлением ЖА, блокады 2-3 ст. или отсутствии реакции на обычную терапию в течение 1-2 недель | IIa | C |
| Сердечная недостаточность, обусловленная ДКМП любой длительности с подозрением на аллергический или эозинофильный генез | IIa | C |
| Сердечная недостаточность при подозрении на антрациклиновую КМП | IIa | C |
| Сердечная недостаточность, обусловленная необъяснимой РКМП | IIa | C |
| Подозрение на опухоль сердца | IIa | C |
| Необъяснимые КМП у детей | IIa | C |
| Новая сердечная недостаточность 2 нед-3 мес, обусловленная дилатацией ЛЖ, без новых ЖА или блокад 2-3 ст., отвечающая на обычную терапию в течение 1-2 недель | IIb | B |
| Сердечная недостаточность более 3 мес, обусловленная дилатацией ЛЖ, без новых ЖА или блокад 2-3 ст., отвечающая на обычную терапию в течение 1-2 недель | IIb | C |
| Сердечная недостаточность, обусловленная необъяснимой ГКМП | IIb | C |
| Подозрение на АДПЖ | IIb | C |
| Необъяснимая ЖА | IIb | C |
| Необъяснимая ФП | III | C |

В большинстве случаев диагноз ДКМП устанавливается после исключения других причин кардиомегалии и хронической сердечной недостаточности.

Лечение. Целью терапии при ДКМП является улучшение функционального состояния сердца, коррекция сердечной недостаточности, профилактика и лечение осложнений (тромбоэмболии, аритмии).

Пациентам рекомендуют ограничение физической нагрузки, диетрежим с уменьшением потребления поваренной соли и жидкости.

Средствами первого выбора для лечения ДКМП являются ингибиторы АПФ, назначение которых целесообразно на всех стадиях развития болезни. Ингибиторы АПФ уменьшают давление в левом предсердии и секрецию BNP, что приводит к снижению напряженности нейрогуморальной регуляции, предупреждают развитие некроза кардиомиоцитов, оказывают антифибротическое действие, способствуют уменьшению степени митральной регургитации.

Ингибиторы АПФ комбинируют с β -адреноблокаторами. Применение β -адреноблокаторов показано при хронической сердечной недостаточности, а также для контроля частоты сердечных сокращений пациентам с синусовой тахикардией, фибрилляцией предсердий. При ДКМП β -адреноблокаторы уменьшают патологическую адренергическую стимуляцию, улучшают гемодинамику, ишемию миокарда и повреждения кардиомиоцитов, тем самым улучшают прогноз, качество жизни и выживаемость пациентов. Известно, что при применении β -адреноблокаторов наблюдают двуфазную реакцию: ухудшение состояния в начале лечения, благоприятный эффект при длительном применении.

Применение ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов при ДКМП требует осторожности, поскольку препараты вызывают снижение артериального давления и фракции выброса. Выбор конкретного препарата определяется переносимостью, реакцией артериального давления, побочными эффектами.

Как и при лечении сердечной недостаточности, вызванной другими заболеваниями, традиционно большое значение имеет применение диуретиков, которые назначают, комбинируя с антагонистами альдостерона.

Препараты дигиталиса показаны при постоянной форме фибрилляции предсердий для контроля за частотой сердечных сокращений. Дискуссию вызывает целесообразность назначения дигоксина у пациентов с ДКМП низкой фракцией выброса и синусовым ритмом. В проведенных исследованиях применение дигоксина у пациентов с ДКМП и синусовым ритмом позволило снизить частоту госпитализаций, замедлить прогрессирование сердечной недостаточности, однако общая смертность не изменилась.

Для профилактики и лечения осложнений назначают антиаритмические препараты, а также антикоагулянтные средства и дезагреганты. Поскольку антиаритмические препараты не должны угнетать сократительную функцию миокарда и усугублять нарушения проводимости, предпочтение отдается препаратам 3-й группы антиаритмических средств — амиодарону и соталолу. В случае развития сердечных блокад имплантируют кардиостимулятор, при возникновении синкопальных состояний или эпизодов внезапной смерти показана установка автоматического имплантируемого дефибриллятора. Двухкамерная электростимуляция у большинства пациентов улучшает внутрисердечную гемодинамику, повышает сократительную функцию миокарда и снижает класс сердечной недостаточности.

Назначение антиагрегантов показано всем пациентам с ДКМП. Альтернативой антикоагулянтам может выступать аспирин. Современный контроль за эффектом дозировок антикоагулянтов (варфарина) проводят по показателям коагулограммы, подбирая дозы таким образом, чтобы величина международного нормализованного отношения составляла 2,0—3,0.

Немедикаментозные методы лечения - электрофизиологические, стволовые клетки, хирургическое лечение – трансплантацию сердца, применяют у пациентов с рефрактерностью к медикаментозному лечению. Показаниями к оперативному лечению являются быстрое прогрессирование сердечной не-

достаточности, развитие жизнеугрожающих аритмий, высокий риск тромбоэмболических осложнений.

Прогноз. При ДКМП прогноз неблагоприятен. Как правило, прогрессирует ухудшение желудочковых функций, тромбоэмболические осложнения или нарушения ритма. По данным Framingham study, через 5 лет после появления симптомов заболевания умирает 42% женщин и 62% мужчин. Двухлетняя выживаемость больных с семейной формой ДКМП составляет 36%, при вирусной/иммунной этиологии - 59%, при алкогольной – 79%. Долгосрочное выживание пропорционально тяжести заболевания и ранней диагностики. Медикаментозное и хирургическое лечение улучшают прогноз. После трансплантации сердца десятилетняя выживаемость составляет 70-80%.

Мужчины, болеющие ДКМП, переносят заболевание тяжелее, чем женщины, и живут меньше. Женщинам с ДКМП следует избегать беременности, так как частота материнской смертности при этом диагнозе очень высока, к тому же отмечены случаи провоцирующего влияния беременности на развитие заболевания.

Литература

1. Adler E., Fuster V. SCN5A - a mechanistic link between inherited cardiomyopathies and predisposition to arrhythmias? JAMA 2005;293:491-493.
2. Burkett E.L., Hershberger R.E. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy, J Am Coll Cardiol 2005;45:969-981.
3. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee. Circulation 2006;113:807-1816.
4. Cooper L.T. et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure

Association of the European Society of Cardiology. J Am Coll Cardiol 2007;19(50):1914-1931.

5. Merlo M., Pyxaras S.A., Pinamonti B. et al. Prevalence and Prognostic Significance of Left Ventricular Reverse Remodeling in Dilated Cardiomyopathy Receiving Tailored Medical Treatment J Am Coll Cardiol 2011;57:1468-1476.

6. 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 (2):270–276.

7. Arbustini E., Narula N., Dec G.W., et al. The MOGE(S) Classification for a Phenotype–Genotype Nomenclature of Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2013;62(22):2046-2072.