

Глава 1

Исторические сведения

С момента введения в практику термина «кардиомиопатия» (КМП) до настоящего времени в медицинском сообществе ведется активная полемика по вопросам наиболее полного определения и систематизации гетерогенной группы заболеваний, по отношению к которой применим этот термин.

Концепция мышечных заболеваний сердца начала формироваться в начале XIX в. Французский патолог J.N. Corvisart (1806) упоминал, что постоянное воспаление сердца ведет к прогрессирующей сердечной недостаточности (СН) и смерти. Введенный I.F. Soberheim в 1837 г. термин «миокардит», обозначающий воспалительное поражение миокарда, долгое время оставался единственным признававшимся заболеванием сердца.

В 1900 г. А. Fiedler описал тяжелое идиопатическое поражение миокарда и, по сути, обосновал концепцию первичного заболевания сердца. Со временем диагноз миокардита приобрел весьма широкое распространение, и до 1930-х гг. XX в. его использовали довольно либерально, в том числе для обозначения патологических процессов в миокарде, возникающих при ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ).

В нашей стране в середине 1930-х гг. XX в. широкое распространение получил термин «дистрофия миокарда», предложенный Г.Ф. Лангом для обозначения обратимых метаболических изменений сердечной мышцы, развивающихся при эндокринных заболеваниях, анемии,

алкоголизме и других заболеваниях, в основном невоспалительной природы. Хотя данный термин почти не используется в зарубежной литературе, его введение привело к ограничению неоправданно широкого применения термина «миокардит» и к зарождению концепции вторичных кардиомиопатий.

Термин «кардиомиопатия» появился в медицинском лексиконе только в 1957 г., с внедрением в клиническую практику ультразвуковых методов визуализации.

Долгое время термином «кардиомиопатия» обозначали тяжелые прогрессирующие поражения миокарда неясной этиологии, приводящие к кардиальной дисфункции. Данный термин нередко использовали в качестве описательного, подчеркивая тип структурно-функциональных изменений, а при формировании дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) — еще и факт финальной стадии заболевания.

Глава 2

Классификация кардиомиопатий

Согласно действующей с 1995 г. классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (табл. 2.1), в основе которой лежат фенотипические морфологические признаки, кардиомиопатии (КМП) подразделяются на три основные группы:

- дилатационную;
- гипертрофическую;
- рестриктивную.

Выделяют также дополнительные группы КМП [1]:

- аритмогенную, или дисплазию правого желудочка (АКПЖ);
- перипартальную (КМП беременных);
- специфические в рамках метаболических, воспалительных, ишемических и других заболеваний;
- неклассифицируемые (фиброэластоз, губчатый миокард, систолическая дисфункция с минимальной дилатацией, КМП при митохондриальных болезнях).

По мере накопления опыта стало очевидным, что данная классификация не в полной мере отвечает лежащему в ее основе делению по морфологическому признаку. Этот принцип соблюдается в отношении дилатационной и гипертрофической форм, но в основе диагностики рестриктивной КМП (РКМП) лежит верификация нарушений релаксирующих свойств миокарда, то есть функциональных

Таблица 2.1. Классификация кардиомиопатий (ВОЗ, 1995)

Форма	Описание
Дилатационная	Дилатация и нарушение сократимости левого или обоих желудочков. Этиологические факторы — семейные генетические аномалии, вирусное и/или иммунное поражение, токсическое воздействие алкоголя и других веществ, неизвестные факторы, а также сочетание с хорошо диагностируемым заболеванием
Гипертрофическая	Гипертрофия левого и/или правого желудочка, часто асимметричная и обычно протекающая с вовлечением межжелудочковой перегородки. У большинства больных обнаружены мутации генов саркоплазматических белков
Рестриктивная	Ограничение наполнения и уменьшение диастолического объема одного или обоих желудочков с сохранением нормальной систолической функции. Возможно сочетание с другими заболеваниями (амилоидоз, эндокардиальный фиброз) или идиопатическая форма
Аритмогенная правого желудочка	Прогрессирующее фиброзно-жировое замещение миокарда правого и, в некоторой степени, левого желудочков; часты семейные случаи заболевания
Неклассифицируемая	Заболевание не укладывается ни в одну категорию. К этой группе отнесена систолическая дисфункция с минимальной дилатацией, фиброэластоз, кардиомиопатии при митохондриальных болезнях
<i>Специфические кардиомиопатии</i>	
Ишемическая	Дилатационная кардиомиопатия, при которой степень снижения функции желудочков не соответствует выраженности коронарной обструкции или ишемического повреждения
Клапанная	Дисфункция желудочков непропорциональна перегрузке камер сердца, обусловленной клапанными нарушениями
Гипертензивная	Гипертрофия левого желудочка с признаками систолической или диастолической сердечной недостаточности
Воспалительная	Дисфункция сердца в результате миокардита
Метаболическая	Возникает в результате воздействия многих факторов, чаще при эндокринных аномалиях, гликогенозах, гипокалиемии и расстройствах питания
При системных заболеваниях	Возникает при болезнях соединительной ткани и инфильтративных заболеваниях, таких как саркоидоз и лейкоз
При мышечных дистрофиях	Развивается при дистрофиях Дюшенна и Беккера, миотонической дистрофии
При нервно-мышечных нарушениях	Возникает при атаксии Фридрейха, синдроме Нунан, лентигинозе
При гиперчувствительности и токсических реакциях	Развивается в результате воздействия алкоголя, катехоламинов, антрациклинов, радиации
Перипартальная	Впервые появляется в период беременности; составляет гетерогенную группу

расстройств. Поскольку при ДКМП стенки левого желудочка (ЛЖ) не утолщены, а масса миокарда увеличена, в том числе и вследствие гипертрофии миоцитов, для этой категории пациентов также правомерен термин «гипертрофия миокарда». Динамическое ремоделирование миокарда при некоторых формах КМП приводит к трансформации одной формы заболевания в другую. Например, у больных гипертрофической КМП (ГКМП) или инфильтративным поражением миокарда (амилоидозом, гиперэозинофильным синдромом) [2] в исходе заболевания вероятно дилатация камер сердца с систолической дисфункцией, и формально эти пациенты должны перемещаться в другую категорию. Таким образом, в настоящее время данный классификационный подход утрачивает свою универсальность.

За последние два десятилетия достигнут значительный прогресс в области молекулярной биологии. Это позволило не только дополнить «генетический портрет» некоторых форм КМП, но и ввести совершенно новое понятие — «ионные каналопатии». Этот термин объединяет заболевания, предрасполагающие к развитию угрожающих жизни желудочковых тахикардий вследствие мутации генов, отвечающих за функционирование калиевых, натриевых, кальциевых и других трансмембранных каналов. Углубление представлений о происхождении различных заболеваний миокарда, по сути, обусловило несовместимость таких понятий, как КМП и поражение миокарда неясного генеза, которое длительное время было одной из основных составляющих определения КМП.

Все это предопределило необходимость в совершенствовании классификационных подходов КМП, что нашло отражение в нескольких документах, подготовленных рядом крупных кардиологических ассоциаций [3–5].

Новое определение и классификации кардиомиопатий

Объединяющим для новых классификаций КМП является очевидная акцентуация на этиологии этих заболеваний с выделением генетической и семейной составляющих. Как и прежде, за рамки КМП выведены поражения миокарда, связанные с ИБС, АГ и пороками клапанов сердца.

Согласно новому определению, данному экспертами Американской ассоциации сердца в 2006 г. [3], «кардиомиопатии представляют собой неоднородную группу заболеваний миокарда, связанных с нарушением механической и/или электрической функций, которые обычно, хотя

и не обязательно, сопровождаются патологической гипертрофией или дилатацией желудочков сердца и обусловлены различными причинами, многие из которых — генетические». Подчеркивается, что КМП часто приводят к смертельному исходу или развитию инвалидности вследствие прогрессирующей СН.

Определение КМП стало шире, к данной группе заболеваний отнесены не только состояния, связанные с нарушением механической функции миокарда (систолическая или диастолическая дисфункция), но и первичные электрические болезни сердца.

В классификации Американской ассоциации сердца КМП разделены на две большие группы.

1. Первичные КМП (табл. 2.2). Встречаются сравнительно редко, при этих формах изолированно или преимущественно поражается миокард.

Таблица 2.2. Классификация первичных кардиомиопатий (Американская ассоциация сердца, 2006)

Генетические
Гипертрофическая кардиомиопатия. Аритмогенная кардиомиопатия, или дисплазия правого желудочка. Некомпактный левый желудочек («губчатый» миокард). Нарушения проводящей системы сердца (синдром Ленегра). Гликогенозы (PRKAG2-тип и Данон-тип). Митохондриальные миопатии. Нарушения функции ионных каналов: <ul style="list-style-type: none"> • синдром удлинённого интервала Q–T; • синдром Бругада; • катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия; • синдром укорочённого интервала Q–T; • южноазиатский синдром внезапной необъяснимой смерти во сне
Смешанные (генетические и негенетические)
Дилатационная кардиомиопатия. Первичная рестриктивная негипертрофическая кардиомиопатия
Приобретенные
Миокардиты (воспалительная кардиомиопатия). Кардиомиопатия, обусловленная внезапным эмоциональным стрессом (кардиомиопатия такоцубо). Перипартальная кардиомиопатия. Кардиомиопатия, индуцированная тахикардией. Кардиомиопатия у детей, матери которых страдают сахарным диабетом 1-го типа

2. Вторичные КМП. При вторичных КМП сердце — лишь один из органов, пораженных при генерализованном системном (полиорганном) заболевании. В новой классификации приведен довольно обширный перечень таких состояний (табл. 2.3), в том числе инфиль-

Таблица 2.3. Заболевания, при которых чаще всего развиваются вторичные кардиомиопатии (Американская ассоциация сердца, 2006)

Инфильтративные заболевания
Амилоидоз (первичный; семейный, наследуемый по аутосомно-доминантному типу; сенильный; вторичные формы). Болезнь Гоше. Синдром Гурлер. Синдром Хантера
Болезни накопления
Гемохроматоз. Болезнь Фабри. Болезнь накопления коллагена (гликогеноз II типа, болезнь Помпе). Болезнь Нимана–Пика
Токсические поражения
Лекарственные средства, тяжелые металлы, химические вещества
Сочетанное поражение эндокарда и миокарда
Эндомиокардиальный фиброз. Гиперэозинофильный синдром (эндокардит Леффлера)
Воспалительные (гранулематозные) заболевания
Саркоидоз
Эндокринные заболевания
Сахарный диабет. Гипертиреоз. Гипотиреоз. Гиперпаратиреоз. Феохромоцитомы. Акромегалия
Заболевания с поражением сердца и аномалиями развития лица
Синдром Нунан. Лентигиноз
Нервно-мышечные и/или неврологические заболевания
Атаксия Фридрейха. Мышечная дистрофия Дюшенна. Мышечная дистрофия Эмери–Дрейфуса. Миотоническая дистрофия. Нейрофиброматоз. Туберозный склероз
Заболевания, связанные с недостаточным питанием
Бери-бери (тиамин), пеллагра, цинга, дефицит селена или карнитина, квашиоркор
Аутоиммунные заболевания, заболевания соединительной ткани
Системная красная волчанка. Дерматомиозит. Ревматоидный артрит. Склеродермия. Узелковый полиартериит
Нарушения электролитного баланса
Последствия противоопухолевой терапии
Антрациклины: доксорубицин, даунорубицин. Циклофосфамид
Радиоактивное излучение

тративные заболевания, болезни накопления, токсические поражения; гранулематозные, эндокринные, неврологические и аутоиммунные заболевания; болезни, связанные с недостаточным питанием; последствия противоопухолевой терапии. Авторы признают, что данный перечень патологий нельзя считать исчерпывающим: он содержит лишь те заболевания, при которых связь основного процесса с поражением миокарда прослеживалась наиболее часто.

Прежде подобные КМП обозначались термином «специфические кардиомиопатии», или «специфические заболевания мышцы сердца».

Частота и выраженность вторичного вовлечения миокарда при разных заболеваниях существенно варьируют как внутри каждой группы, так и между ними. Морфофункциональные изменения при этом также разнообразны. Например, ряд инфильтративных заболеваний (амилоидоз) и болезней накопления (гемохроматоз) могут сопровождаться развитием как РКМП, так и ДКМП [2, 6]. Такая полиморфность изменений сердца труднообъяснима. Возможно, особенности поражения миокарда при этих заболеваниях обусловлены генетически, но убедительных доказательств этому пока нет.

По нашему мнению, при хронической ИБС и АГ можно выделять такие же типы поражения миокарда, как и при КМП. Известно, что при АГ возможны концентрическая и эксцентрическая гипертрофия, а также концентрическое ремоделирование, соответствующие гипертрофическому, дилатационному и рестриктивному типу КМП. Ремоделирование миокарда при АГ не всегда пропорционально степени повышения артериального давления (АД), что свидетельствует о существовании неких, возможно, генетических факторов, предопределяющих тип изменений геометрии сердца. По данным ряда исследований, в том числе проведенных на нашей кафедре, показана зависимость развития гипертрофии ЛЖ при АГ от полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [генов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ангиотензиногена, АТ-рецептора] и NO-синтазы типа 3 [7–9]. Различия ремоделирования миокарда, связанные с особенностями системных изменений при АГ и ИБС, возможно, генетически предопределенными, служат весомым основанием для того, чтобы сохранить эти заболевания в перечне вторичных КМП. Во всяком случае, углублять представления о механизмах поражения сердца при этих заболеваниях представляется важным в том числе и потому, что они достаточно часто сосуществуют с КМП и оказывают влияние на клиническое течение и прогноз последних.

Исключение из классификаций КМП изменений миокарда при ИБС, АГ и пороках сердца объясняется прагматической попыткой сосредоточить внимание на клинически значимых расстройствах, возникающих в пределах кардиомиоцитов и/или внеклеточного матрикса.

Первичные КМП американские эксперты [3] делят на генетически обусловленные, приобретенные и КМП смешанной генетической и негенетической этиологии. К *генетическим* поражениям миокарда относятся ГКМП, АКПЖ и некомпактный ЛЖ (губчатый миокард), «геномический портрет» которых в настоящее время существенно дополнен, а также сравнительно новые гликогенозы, митохондриальные миопатии и аритмические синдромы.

Пример наиболее изученной КМП — ГКМП. В настоящее время известно более 1000 мутаций не менее 15 генов, кодирующих синтез сократительных белков сердечного саркомера, с которыми связано развитие этого заболевания. Наиболее часто встречаются мутации генов тяжелой цепи β -миозина и миозинсвязывающего белка С. При этом не только установлен спектр генетических повреждений при ГКМП, но и прослежено, как тяжесть течения заболевания зависит от его характера.

Группу *смешанных* КМП составляют заболевания, в этиологии которых играют роль не только генетические аномалии, но и другие факторы. Наиболее показательна в этом случае ДКМП. В 25–35% случаев при ней доказано наличие мутаций более чем 30 локусов и генов, приводящих к синтезу дефектных белков миокарда. В происхождении ДКМП также играют роль иммунологические факторы, инфекции, прежде всего вирусы Коксаки и аденовирус, а также цитотоксические воздействия, в том числе избыточное употребление алкоголя [10]. По-видимому, детальное выяснение роли каждого из этих факторов позволит пересмотреть представления о ДКМП, равно как и о подгруппе *приобретенных* КМП. Генетические причины поражения миокарда при приобретенных КМП пока прослежены не вполне отчетливо, но складывается впечатление, что без генетической предрасположенности развитие некоторых миокардитов и КМП по меньшей мере было бы затруднено.

Необходимость совершенствования предлагаемой классификации также определяется сложностью дифференциальной диагностики первичных КМП. Например, КМП, особенно дилатационные, и миокардиты невыясненного происхождения часто трудноотличимы друг от друга и клинически, и морфологически.

Термин «миокардит» правомерен во всех случаях, когда доказано или обоснованно предполагается наличие воспалительных изменений

миокарда инфекционной природы. Воспаление, один из самых универсальных механизмов, направленных на ликвидацию повреждающего агента и на восстановление поврежденной ткани, встречается при различных, в том числе неинфекционных, заболеваниях.

При многих острых инфекционных заболеваниях нередко встречается нетяжелый миокардит, часто остающийся нераспознанным и не имеющий серьезных последствий; с другой стороны, некоторые тяжелые формы миокардитов приводят к необратимым изменениям миокарда, сохраняющимся после исчезновения воспаления. Всегда ли в такой ситуации имеют место генетические аномалии, ответственные за развитие ДКМП, пока не известно.

Особенности течения миокардитов во многом обусловлены состоянием иммунной системы. Несмотря на разностороннее изучение иммунологических нарушений при миокардитах и поиск оптимальных методов их диагностики, надежных, общепризнанных критериев и диагностических алгоритмов этих нарушений до сих пор не разработано.

Активация иммунного ответа — важное звено защиты при воспалении. Патогенез некоторых заболеваний, например системной красной волчанки (СКВ), определяется активацией аутоиммунного механизма. Этот же механизм может лежать в основе так называемого идиопатического, или изолированного, миокардита. Вероятность развития миокардитов, по-видимому, зависит от наследственных или приобретенных дефектов иммунной системы, приводящих к возникновению реакции гиперчувствительности [11]. При этом важно не только действие основного инфекционного фактора, но и проводимое лечение. Следует иметь в виду, что развитие воспаления в ответ на медикаментозное лечение возможно и при любом другом заболевании. В связи с этим применение на практике этой классификации может быть затруднено в связи с необходимостью учитывать наличие коморбидных состояний и характер проводимого лечения.

С этиологической точки зрения рубрика генетических аритмических синдромов выглядит более однородной, поэтому ионные каналопатии и внесены в новую классификацию КМП почти в том же виде, в каком они представлены в данном документе.

Эту подгруппу генетических КМП составляют синдром удлиненного интервала $Q-T$, синдром Бругада, синдром укороченного интервала $Q-T$, катехоламинергическая ЖТ и южноазиатский синдром внезапной необъяснимой смерти во сне; объединяет их высокий риск развития фатальных ЖТ.

Данные заболевания — первичные электрические болезни сердца, для которых не характерны структурные и гистопатологические изменения, а функциональные нарушения в виде аритмогенеза формируются на молекулярном уровне в мембранах клеток кардиомиоцитов. Для диагностики этих состояний такие визуализирующие методики, как морфологическое исследование, в том числе и аутопсийного материала, непригодны. Включение этих заболеваний в классификацию КМП оправдано, поскольку изменение функции ионных каналов связано с изменением их структуры и обусловлено мутациями генов, отвечающих за синтез соответствующих белков. Это в полной мере соответствует основной идее новой классификации и представляется наиболее важным ее дополнением.

Ионные каналопатии относятся к заболеваниям миокарда с неблагоприятным влиянием на прогноз, поскольку, несмотря на незначительную распространенность этих синдромов в общей популяции, они становятся одной из самых частых причин внезапной смерти в молодом возрасте. Об этом свидетельствуют результаты исследования D.J. Tester и M.J. Ackerman [12], в котором почти у трети молодых людей, умерших внезапно, были обнаружены мутации генов, кодирующих синтез белков калиевых, натриевых или кальциевых каналов (рис. 2.1).

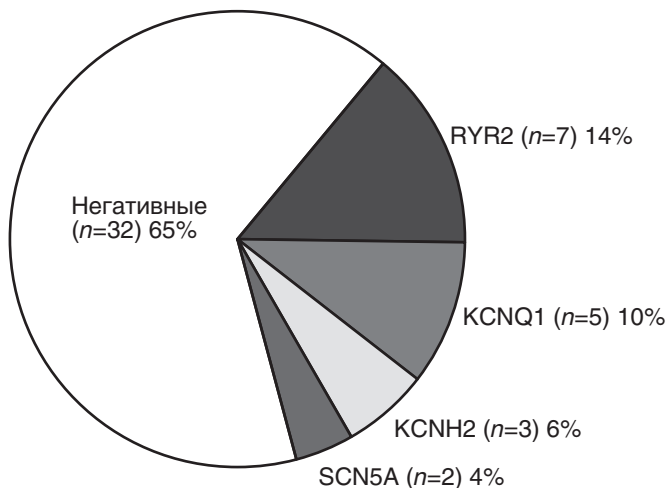


Рис. 2.1. Частота генетических мутаций ионных каналов при внезапной, необъяснимой смерти молодых пациентов [12]

На примере одной из наиболее распространенных каналопатий этой группы — синдрома удлиненного интервала $Q-T$ (LQT) проиллюстрируем прикладное значение геномной составляющей данной классификации КМП.

В настоящее время описаны два врожденных варианта синдрома удлиненного интервала $Q-T$:

- редкая рецессивная форма с врожденной глухотой (синдром Jervell A. и Lange–Nielsen), которая обусловлена мутацией двух генов, ответственных за функционирование калиевых каналов [*KCNQ1* и *KCNE1 (minK)*];
- более распространенная аутосомно-доминантная форма (синдром Romano C. и Ward O.), при которой выделяют более 13 генетических вариантов. Первые три варианта встречаются в 65–75% случаев; два из них (LQT1 и LQT2) связаны с генами (*KCNQ1* и *KCNH2*), кодирующими основные потоки ионов калия (I_{Ks} и I_{Kr}); третий вариант (LQT3) обусловлен мутацией гена *SCN5A*, кодирующего поток натрия в сердце. Остальные варианты встречаются крайне редко [13].

Практикующему врачу важно знать о генетическом разнообразии этого синдрома. Современные данные о генотипически-фенотипических отношениях при синдроме удлиненного интервала $Q-T$ представляют возможность убедиться в клинической целесообразности столь тщательного генотипирования пациентов.

Для каждого из генетических вариантов синдрома удлиненного интервала $Q-T$ характерны фенотипические особенности — типичные изменения конечной части желудочкового комплекса, по которым возможно скрининговое генотипирование (рис. 2.2) [14]. Однако у 25–50% родственников больного с синдромом удлиненного интервала $Q-T$ интервал $Q-T$ может быть пограничным или нормальным, что требует проведения генетических анализов. Знать о генотипе этого синдрома важно хотя бы потому, что обстоятельства, приводящие к развитию обмороков и внезапной смерти, у пациентов с различными его вариантами также различаются.

Поскольку пусковым механизмом жизнеопасной тахикардии при варианте LQT1 часто становятся плавание, физическая нагрузка, при синдроме LQT2 — внезапные звуковые раздражители, а при синдроме LQT3 пациенты чаще умирают во сне, в последнем случае наиболее оправдана имплантация кардиовертера-дефибриллятора, а совет избегать интенсивных физических нагрузок или не ставить громкие звонки

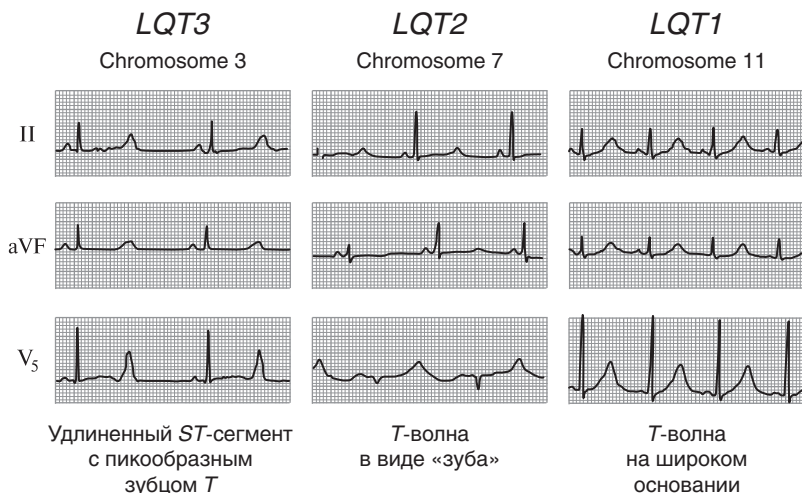


Рис. 2.2. Электрокардиограмма при различных генетических вариантах синдрома удлиненного интервала $Q-T$ [14]

на двери и на будильник уменьшит риск внезапной остановки кровообращения у носителей первого и второго генотипа синдрома удлиненного интервала $Q-T$.

Улучшить качество профилактики также позволит знание фармакогенетики. Известно, что профилактический эффект β -адреноблокаторов зависит от генотипа синдрома удлиненного интервала $Q-T$, обычно максимален при синдроме *LQT1* и практически отсутствует при синдроме *LQT3* [13, 15].

Таким образом, достижения в области молекулярной биологии оказывают все более значимое влияние на стратегию первичной и вторичной профилактики у больных КМП, а представленная классификация Американской ассоциации сердца (2006) явилась первой и весьма дальновидной попыткой сгруппировать КМП в зависимости от участия в их происхождении генетических факторов.

Однако ограниченные возможности широкого генотипирования пациентов, особенно в России, невысокие специфичность и чувствительность такого подхода снижают прикладное значение этой классификации. Действительно, следует признать, что в геномике КМП в настоящее время скорее существует больше вопросов, чем ответов. Прежде всего это касается огромного многообразия генетических

аномалий. С одной стороны, при различных формах кардиомиопатий выявлены мутации одного и того же гена, например, мутация гена α -кардиального актина при апикальной ГКМП и некомпактном ЛЖ, мутация гена тропонина I при ГКМП и РКМП; с другой — существует вероятность обнаружить мутантный ген у лиц без очевидных морфофункциональных признаков КМП [16]. Например, при синдроме удлиненного интервала $Q-T$, так же как и при ГКМП, известно более 400 мутаций генов; учесть все их влияния на формирование фенотипа болезни пока не представляется возможным [17]. При ДКМП обнаружены мутации генов не только белков цитоскелета, но и белков саркомеров (α -актина, α -тропомиозина, тропонинов T, I и C, β - и α -тяжелых цепей миозина, и миозинсвязывающего протеина C), более характерные для ГКМП, а также белков, ответственных за митохондриальное дыхание (десмин, кавеолин, α - и β -саркогликан), структуру ядерной оболочки (ламин A/C) и др.

По-видимому, в связи с этим эксперты Европейского общества кардиологов [4] в основе классификации КМП сохранили их деление в зависимости от морфофункционального фенотипа на гипертрофическую, дилатационную, рестриктивную, аритмогенную и неклассифицированную с выделением в каждой из этих групп семейных/генетических и несемейных/негенетических подгрупп (рис. 2.3).

При этом в прилагаемой таблице (приложение 1) приводится обширный перечень причин формирования определенного подтипа каждого фенотипа КМП, в который вошли, по сути, все те же заболевания, что и в классификации Американской ассоциации сердца (2006), исключая ионные каналопатии, но без выделения первичных и вторичных вариантов поражения миокарда.

С сохранением приоритета выделения морфофункциональных фенотипов КМП в данной классификации можно согласиться еще и потому, что, несмотря на определенные успехи генной терапии и персонализацию лечебных и профилактических вмешательств, в настоящее время ведение КМП определяется, прежде всего, типом нарушения геометрии и функции миокарда (дилатация или гипертрофия ЛЖ, систолическая или диастолическая дисфункция, наличие или отсутствие угрожающих жизни аритмий).

В связи с этим уместно вспомнить результаты проведенного нами исследования, в ходе которого, с учетом состояния систолической и диастолической функций миокарда, были разработаны дополнительные характеристики трех основных морфологических типов КМП. По этим

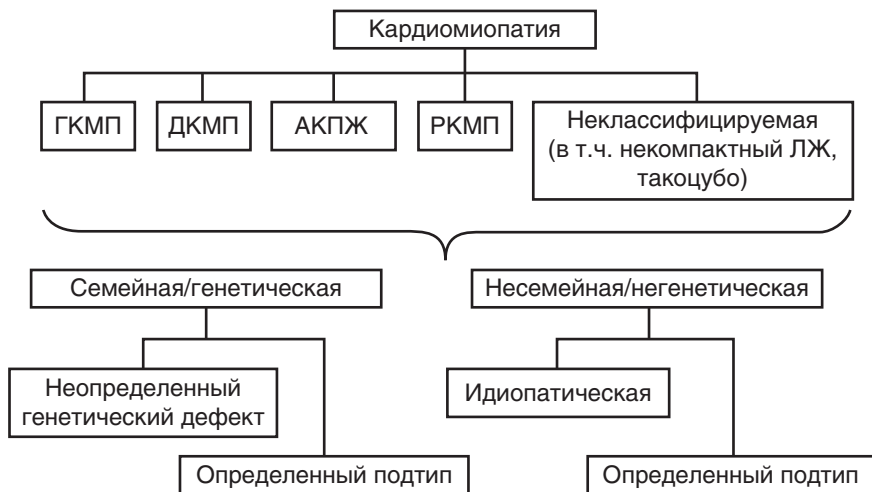


Рис. 2.3. Классификация кардиомиопатий Европейского общества кардиологов [4]. ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; АКПЖ — аритмогенная кардиомиопатия, или дисплазия, правого желудочка; РКМП — рестриктивная кардиомиопатия; ЛЖ — левый желудочек.

характеристикам, прежде всего по индексу объем/масса миокарда, независимо от давности заболевания и особенностей ремоделирования, всегда можно идентифицировать исходный морфофункциональный тип КМП [18]. Предлагаемый подход, модифицированный с учетом современных возможностей ультразвуковой диагностики, не только устраняет сомнения в том, что разделение кардиомиопатий по фенотипическому признаку носит универсальный характер, но и повышает избирательность лечебно-профилактических вмешательств.

Таким образом, обе классификации отразили самые последние на тот момент достижения кардиологии, представив собой, по сути, «ментальный снимок» состояния проблемы и обозначив важную задачу сопряжения фенотипа и генотипа кардиомиопатий, не давая при этом отчетливого представления о том, как применять их на практике.

И, как было тогда сказано относительно документа Американской ассоциации сердца (2006) в национальном руководстве по кардиологии под редакцией Ю.Н. Беленкова и Р.Г. Оганова [19], данная «классификация служит скорее научным целям, помогая понять место каждого

конкретного случая в разнообразии этиопатогенетических форм, а не прикладным клиническим задачам, которым, скорее, соответствует классификация ВОЗ 1995 г.».

Морфофункциональное фенотипирование КМП является базисом для диагностических и лечебных алгоритмов и в настоящее время. Однако за прошедшие годы накоплен огромный массив данных о фенотипогенотипических ассоциациях при КМП, который, с одной стороны, в еще большей степени укрепил позиции генетики, геномики и протеомики в понимании происхождения различных КМП, с другой — продемонстрировал чрезвычайное многообразие подобных ассоциаций, исключающее упрощенные подходы к их классификации (например, только по фенотипу или генотипу) и, соответственно, обозначающее необходимость внедрения новых подходов к систематизации.

Так, детальный клинический скрининг проиллюстрировал высокую частоту случаев семейных форм КМП: для ДКМП она составила 30–50%, ГКМП — более 70%, РКМП — более 70% и для АКПЖ — более 50%. В то же время генетические эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что в действительности частота семейных генетических КМП может оказаться существенно выше [20]. При этом подобные КМП, диагностируемые при наличии их у двух членов семьи и более, наследуются чаще всего по аутосомно-доминантному типу.

В настоящее время уже известно более 100 генов, мутации которых связаны с КМП, и это список продолжает пополняться. Предпринятые ранее попытки группировать КМП по группам генов (гены, ответственные за синтез саркомеров, белков цитоскелета или десмосомальных белков) [21], а тем более по отдельным генам (ламинопатии, дистрофинопатии и т.п.) оказались бесперспективными, так как выяснилось, что многие из этих генов с разной степенью участия могут быть причиной формирования почти всех фенотипов КМП. Так, например, мутации генов саркомеров (*MYH7*, *MYBPC3*, *TNNT2*, *TNNI3*), с которыми традиционно связывается ГКМП, действительно имеют место у 60% пациентов с ГКМП/РКМП, но обнаруживаются и в 10% случаев ДКМП [22]. Существуют и несаркомерные формы ГКМП, которые часто связаны с болезнями накопления (гликогенозами, сфинголипидозами).

С другой стороны, существует и гетерогенность клинических проявлений в пределах одного и того же фенотипа КМП, выражающаяся в различном возрасте дебюта заболевания, скорости его прогрессирования, выраженности СН и риске развития жизнеопасных аритмий.

Далеко не всегда в отдельных случаях реализуются, казалось бы, уже очевидные ассоциации между выраженностью дилатации и/или снижения фракции выброса (ФВ) ЛЖ при ДКМП, а также степенью гипертрофии ЛЖ при ГКМП и вероятностью внезапной аритмической смерти. И такие различия могут быть обусловлены полиморфизмом генетических отклонений, требующих дальнейшего изучения.

В то же время уже известны некоторые клинические маркеры (так называемые красные флаги), которые, наряду с типом КМП (ДКМП, ГКМП) и внесердечными (системными) проявлениями, позволяют с достаточно высокой степенью вероятности предполагать наличие у пациента того или иного болезнетворного гена [23]. Так, например, атриовентрикулярная (АВ) блокада встречается у 80% больных ДКМП, обусловленной мутацией гена, кодирующего синтез белка lamin A/C (*LMNA*, кардиоламинопатия), дистрофинопатии наследуются мужчинами и сопровождаются высоким сывороточным уровнем креатинфосфокиназы (КФК), а наличие выраженной концентрической гипертрофией ЛЖ в сочетании с признаками предвозбуждения (синдромами укороченного интервала *P-Q*, Вольфа–Паркинсона–Уайта) — патогномоничный признак болезней накопления гликогена (гликогеноза *PRKAG2*-типа).

Необходимость в систематизации КМП, которая учитывала бы как можно более широкий спектр связанных с ними аспектов (этиологию, генетику, клинические проявления, вовлеченность органов с их морфофункциональной характеристикой и др.) и имела возможность самосовершенствоваться, подвела Всемирную федерацию сердца к созданию новой классификации — MOGE(S) [24].

Название этой классификации, которая построена по принципу системы TNM в онкологии, представляет собой акроним пяти основных параметров КМП, отражающих морфофункциональный фенотип (morpho-functional phenotype — **M**), вовлеченность органов и систем (organ/system involvement — **O**), генетическую или семейную модель наследования (genetic — **G**), этиологическое описание (etioloical description — **E**) генетического дефекта или негенетической причины, функциональный статус (stage — **S**) с указанием стадии (ACC/АНА) и/или функционального класса (ФК) по NYHA (приложение 2). При этом указание функционального статуса считается необязательным и рассматривается предпочтительным у фенотипически не затронутых носителей мутаций или у лиц с ранними, субклиническими морфофункциональными нарушениями.

Для облегчения формирования формализованного диагностического заключения разработана специальная электронная форма (рис. 2.4), содержащая информацию, отраженную в приложении 2 (<http://moges.biomeris.com/moges.html>).

Иногда мутация того же гена *MYH7* может сопровождаться не только развитием **гипертрофии** миокарда, но и периферической **миопатией** с повышением уровня КФК, и тогда дескриптор вовлечения органов/систем (**O**) будет представлен в виде **O_{H-M}**.

Характерные дополнительные (**M**) морфофункциональные признаки (красные флаги), например, в виде АВ-блокады при ДКМП-ламинопатии или синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW) при гликогенозе *PRKAG2*, ассоциированного с ГКМП, обозначаются как **M_{D[AVB]}** и **M_{H[WPW]}** соответственно. Учтено много различных вариантов морфофункциональных проявлений КМП — от отсутствия таковых

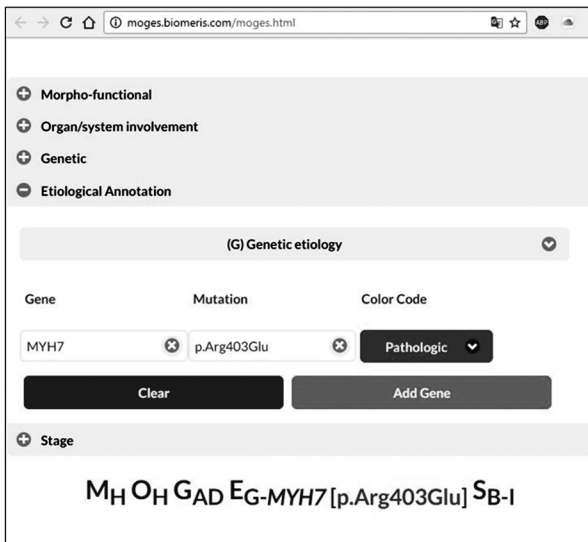


Рис. 2.4. Пример формирования диагностического заключения для бессимптомного пациента с гипертрофической кардиомиопатией с помощью унифицированной электронной формы классификации MOGES(S): **M_H** — морфофункциональный фенотип соответствует гипертрофической кардиомиопатии; **O_H** — вовлечено только сердце; **G_{AD}** — кардиомиопатия генетическая с аутосомно-доминантным типом наследования; **E_{G-MYH7}[p.Arg403Glu]** — мутация гена тяжелой цепи β-миозина с заменой аргинина (403) на глютамин; **S_{B-1}** — стадия В и первый функциональный класс по NYHA

(M_0) у здоровых членов семьи пробанда или фенотипически не затронутых носителей мутантных генов, ранних (early) проявлений (M_{EIN} или M_{EID}) до различных вариантов сочетания гипертрофии и рестрикции (**H+R**), гипертрофии и дилатации (**H+D**) и др. И так для каждого классификационного дескриптора с унификацией терминов, номенклатуры генов и болезней в соответствии с международными классификационными системами [24].

Таким образом, на данном этапе достигнуто понимание невозможности создания универсальной классификации КМП в традиционном представлении, которая могла бы в определенной долгосрочной перспективе служить эффективным инструментом реализации повседневных прикладных и исследовательских задач. Именно поэтому Всемирной федерацией сердца предложен принципиально другой подход к систематизации КМП, представляющий собой, скорее, ведение регистра с унифицированной для всех кардиологических ассоциаций терминологией (с возможностью ее пополнять), позволяющей уже сейчас достаточно полно охарактеризовать конкретного пациента и в то же время формировать общую базу данных для дальнейшего изучения проблемы [5]. Насколько предложенный подход окажется жизнеспособным — покажут время и результаты проспективной оценки его диагностической и прогностической ценности. На данный же момент эта классификационная система знаменует собой, прежде всего, переход на более высокую ступень эволюции интеграции фундаментальной и прикладной медицины как неотъемлемого условия улучшения здоровья человечества [25].

Список литературы

1. Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995 WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies // *Circulation*. — 1996. — Vol. 93. — P. 841–842.
2. Моисеев С.В. Инфильтративные поражения миокарда. — М.: Фарма-пресс, 1999. — 144 с.
3. Maron B., Towbin J., Thiene G. et al. Contemporary definitions and classifications of the cardiomyopathies // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113. — P. 1807–1816.
4. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. A position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // *Europ. Heart J.* — 2008. — Vol. 29. — P. 270–276.
5. Arbustini E., Narula N., Tavazzi L. et al. The MOGE(S) Classification of Cardiomyopathy for Clinicians // *JACC*. — 2014. — Vol. 64. — P. 304–318.
6. Palka P., Macdonald G., Lange A., Burstow O. The role of Doppler left ventricular filling indexes Doppler tissue echocardiography in the assessment of cardiac

- involvement in hereditary hemochromatosis // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2002. — Vol. 15. — P. 884–890.
7. Кобалава Ж.Д., Караулова Ю.Л., Котовская Ю.В. и др. Генетические аспекты гипертрофии левого желудочка // *Вестник РУДН.* — 2002. — № 4. — С. 21–29.
 8. Моисеев В.С., Караулова Ю.Л., Павлова А.В. Изучение клинико-генетических детерминант гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией и гипертрофической кардиомиопатией // *Практикующий врач.* — 2006. — Vol. 1. — P. 5–8.
 9. Perticone F., Raffaele M., Carmela C. et al. Hypertensive left ventricular remodeling and ACE-gene polymorphism // *Cardiovascular research.* — 1999. — Vol. 43. — P. 192–199.
 10. Сумароков А.В., Моисеев В.С., Шелепин А.А., Стяжкин В.Ю. Кардиомиопатия, миокардит, алкогольное поражение сердца // *Тер. арх.* — 1984. — Vol. 9. — P. 37–46.
 11. Caforio A., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // *Eur Heart J.* — 2013. — Vol. 34. — N. 33. — P. 2636–2648.
 12. Tester D.J., Ackerman M.J. Postmortem Long Q–T Syndrome Genetic Testing for Sudden Unexplained Death in the Young // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 49. — P. 240–246.
 13. Spears D.A., Gollob M.H. Genetics of inherited primary arrhythmia disorders // *Appl. Clin. Genet.* — 2015. — Vol. 8. — P. 215–233.
 14. Lehnart S.E., Ackerman M.J., Benson D.W. et al. Inherited Arrhythmias: A National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases Workshop Consensus Report About the Diagnosis, Phenotyping, Molecular Mechanisms, and Therapeutic Approaches for Primary Cardiomyopathies of Gene Mutations Affecting Ion Channel Function // *Circulation.* — 2007. — Vol. 116. — P. 2325–2345.
 15. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M. et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRs expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes // *Europace.* — 2013. — Vol. 15. — P. 1389–1406.
 16. Monserrat L., Hermida-Prieto M., Fernandez X. et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects // *Europ. Heart J.* — 2007. — Vol. 28. — N. 16. — P. 1953–1961.
 17. Tester D., Ackerman M. Genetics of long QT syndrome // *Methodist Debakey Cardiovasc J.* — 2014. — Vol. 10. — N. 1. — P. 29–33.
 18. Моисеев В.С., Сумароков А.В., Стяжкин В.Ю. Кардиомиопатии. — М.: Медицина, 1993. — 176 с.
 19. Шостак Н.А., Якушин С.С., Филиппов Е.В. Кардиомиопатии. Кардиология: Национальное руководство / Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 887–900.
 20. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 10th Ed / ed. by Mann D.L., Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O. 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste. 1800. — Philadelphia, PA. — P. 1910–2899.

21. Thiene G., Corrado D., Basso C. Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? // *Europ. Heart J.* — 2004. — Vol. 25. — N. 20. — P. 1772–1775.
22. Hershberger R.E., Hedges D.J., Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2013. — Vol. 10. — P. 531–547.
23. Rapezzi C., Arbustini E., Caforio A.P.L. et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // *Europ. Heart J.* — 2013. — Vol. 34. — P. 1448–1458.
24. Arbustini E., Narula N., Dec W. et al. The MOGE(S) Classification for a Phenotype–Genotype Nomenclature of Cardiomyopathy. Endorsed by the World Heart Federation // *JACC.* — 2013. — Vol. 62. — P. 2046–2072.
25. Elliott P.M. Classification of Cardiomyopathies: Evolution or Revolution? // *JACC.* — 2013. — Vol. 62. — P. 2073–2074.