

# Вопросы этиопатогенеза и диагностики дилатационной кардиомиопатии

## (Клиническая лекция)

Н.А.Шостак, А.А.Клименко  
РГМУ, Москва

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – поражение миокарда, развивающееся в результате генетической предрасположенности, хронического вирусного миокардита, нарушений иммунной системы и характеризующееся выраженным расширением камер сердца со снижением систолической функции левого и правого желудочков, наличием диастолической дисфункции разной степени.

### Эпидемиология

Заболеваемость составляет 5–7,5 случая на 100 тыс. населения в год. У мужчин она возникает в 2–3 раза чаще (особенно в возрасте 30–50 лет). Это заболевание служит причиной хронической сердечной недостаточности в 30% случаев. Среди всех видов кардиомиопатий ДКМП составляет 60%.

### Классификация

Согласно существующей классификации Всемирной организации здравоохранения выделяют следующие формы ДКМП: идиопатическую, семейную/генетическую, вирусную и/или иммунную, алкогольную/токсическую, а также специфические кардиомиопатии (КМП) при других заболеваниях сердца и системных процессах.

По классификации Maron и соавт. (2006 г.) все случаи ДКМП разделены на две группы: первичные (генетические, негенетические, приобретенные), при которых преимущественно поражается только миокард, и вторичные (при разных системных заболеваниях).

Рабочая группа ESC (2008 г.) предложила новую классификацию КМП, исключая наличие ишемической, клапанной, гипертонической форм ДКМП.

### Этиология

В большинстве случаев этиология неизвестна, однако в развитии первичной ДКМП большое внимание уделяется:

- семейным и генетическим факторам;
- перенесенному вирусному миокардиту;
- иммунологическим нарушениям.

В генетических исследованиях при развитии идиопатической ДКМП в 1/3 случаев определена семейная предрасположенность, при которой преимущественно превалирует аутосомно-доминантное наследование (аутосомно-доминантные ДКМП). Описаны аутосомно-рецессивные, X-сцепленные и митохондриальные формы ДКМП.

Аутосомно-доминантные формы характеризуются клинической вариабельностью и генетической гетерогенностью. Митохондриальные ДКМП связаны с аномалиями митохондриальной структуры и дисфункцией процесса окислительного фосфорилирования. Вследствие мутации нарушается энергетический обмен кардиомиоцитов, что приводит к развитию ДКМП. Описаны точечные мутации и множественные делеции в митохондриальных ДНК как при спорадических случаях ДКМП, так и при семейных. Многие митохондриальные миопатии ассоциируются с неврологическими нарушениями.

В настоящее время ведется исследование молекулярных основ A'-сцепленных ДКМП. Описаны мутации разных участков гена, отвечающего за синтез белка дистрофина (хромосома 21). Дистрофин – миокардиальный белок, входящий в состав мультипротеинового комплекса, связывающего мышечный цитоскелет кардиомиоцита с внеклеточным матриксом, благодаря чему происходит скрепление кардиомиоцитов в экстрацеллюлярном матриксе. Связываясь с актином, дистрофин выполняет ряд важнейших функций:

- мембраностабилизирующую;
- передает сократительную энергию кардиомиоцита во внеклеточную среду;
- обеспечивает мембранную дифференциацию, т.е. специфичность мембраны кардиомиоцита.

Выявлены мутации, при которых происходит замена нуклеотидов, приводящая к аминокислотной замене. Это может вызывать нарушение полярности молекулы дистрофина и изменять другие свойства этого белка, снижая его мембраностабилизирующее свойство. Вследствие этого происходит дисфункция кардиомиоцита. Мутации гена дистрофина описаны при ДКМП, ассоциированных с мышечными дистрофиями Дюшена, Беккера, чаще всего в этих случаях обнаружены делеции (табл. 1).

Большое значение в развитии ДКМП придается и энтеровирусной инфекции (в частности, вирусам Коксаки В, гепатита С, герпеса, цитомегаловирусу). Персистирующие вирусы встраивают свою РНК в генетический аппарат кардиомиоцитов, повреждая митохондрии и нарушая энергетический метаболизм клеток. Есть данные о наличии кардиоспецифических аутоантител, таких как антимиозин, антиактин, антимиолема, анти- $\alpha$ -миозин и анти- $\beta$ -миозин тяжелых цепей. Обнаружен также антиаденозин-дифосфат-аденозин-трифосфат, представляющий собой антитела к митохондриальной мембране кардиомиоцита и оказывающий неблагоприятное влияние на функционирование мембранных кальциевых каналов, что в свою очередь приводит к нарушению метаболизма миокарда. У части больных обнаружено увеличение провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 и 6, фактор некроза опухоли  $\alpha$ ) в крови. Вероятно, больные с исходным аутоиммунным дефицитом в большей степени подвержены повреждающему воздействию вирусов и развитию ДКМП.

В формировании вторичной/специфической ДКМП описано около 75 этиологических факторов.

### Основные причины вторичной/специфической ДКМП

- Электролитные нарушения:
  - гипокалиемия;
  - гипофосфатемия;
  - уремия.
- Эндокринные нарушения:

- болезнь Иценко–Кушинга;
- сахарный диабет;
- акромегалия;
- гипотиреоз/гипертиреоз;
- феохромоцитомы.
- Длительно существующая артериальная гипертензия.
- Ишемическая болезнь сердца.
- Инфекционные заболевания:
  - бактериальные (бруцеллез, дифтерия, брюшной тиф и т.д.);
  - грибковые;
  - микобактериальные;
  - паразитарные (токсоплазмоз, болезнь Шагаса, шистосомоз);
  - риккетсиозные;
  - вирусные (вирус Коксаки А и В, ВИЧ, аденовирус).
- Инфильтративные заболевания:
  - амилоидоз;
  - гемохроматоз;
  - саркоидоз.
- Нейромышечная патология:
  - миопатии;
  - атаксия Фридрейха;
  - атрофическая миотония.
- Нарушение питания:
  - дефицит селена;
  - дефицит карнитина;
  - дефицит тиамина.
- Ревматические заболевания:
  - гигантоклеточный артериит;
  - системная склеродермия;
  - системная красная волчанка.
- Воздействие токсинов:
  - амфитамин;
  - противовирусные препараты;
  - угарный газ.
- Облучение, химиотерапевтические препараты:
  - хлорохин, фенотиазин;
  - кобальт, свинец, ртуть;
  - кокаин;
  - этанол.
- Тахикардии.
- Врожденные и приобретенные пороки сердца.

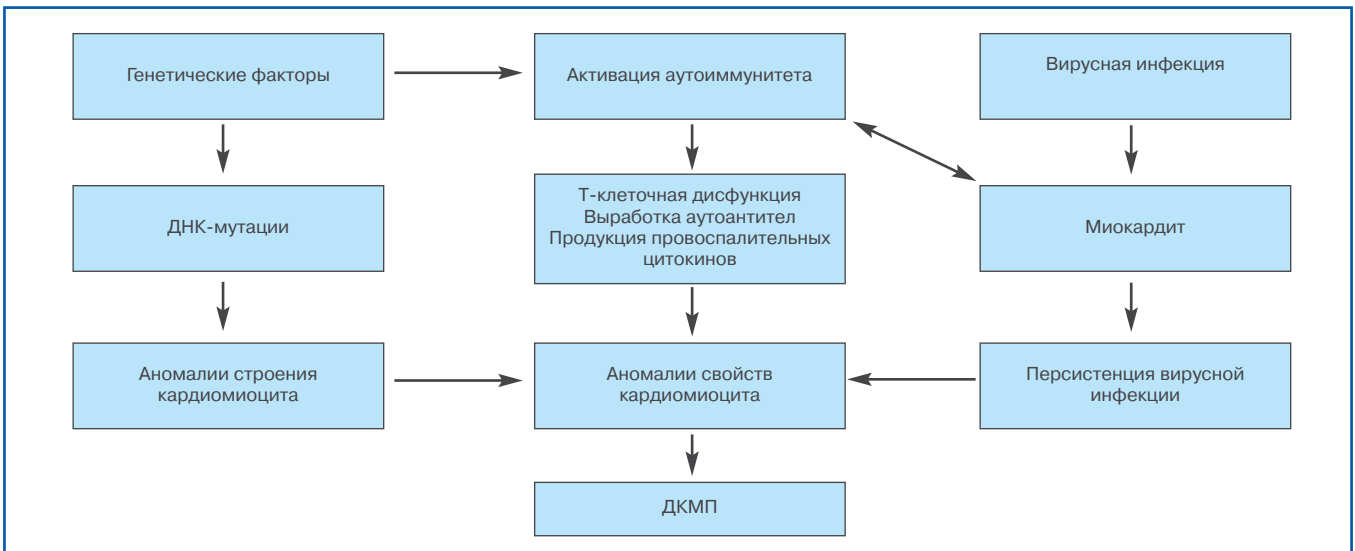
## Патогенез

В результате воздействия этиологических факторов на сердце развивается повреждение кардиомиоцитов с уменьшением количества функционирующих миофибрилл. Это ведет к прогрессированию сердечной недостаточности, выражающейся в значительном снижении сократительной способности миокарда с быстрым развитием дилатации полостей сердца. На первых этапах компенсаторно для поддержания ударного объема и фракции выброса происходит активация симпатoadреналовой системы с развитием тахикардии. Вследствие этого формируется компенсаторная гипертрофия миокарда, происходит значительное увеличение потребности миокарда в кислороде с появлением признаков ишемии, развитием кардиофиброза и прогрессированием сердечной недостаточности. В результате патологического процесса происходит критическое снижение насосной функции сердца, повышается конечно-диастолическое давление в желудочках и развивается миогенная дилатация полостей сердца с относительной недостаточностью митрального и трехстворчатого клапанов. Повышенная активация нейрогормональных систем организма приводит к большему поврежде-

Таблица 1. Генетические дефекты, ассоциированные с ДКМП

Ген, отвечающий за синтез	Локализация на хромосоме	Вовлеченность скелетной мускулатуры	Наиболее частая причина смерти	Примечания	Другие проявления мутации
<b>ДКМП с быстрым прогрессированием у молодых мужчин</b>					
Дистрофина	Xp21	Легкая	Прогрессирующая сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть	Быстрое прогрессирование до тяжелой сердечной недостаточности	Мышечная дистрофия Дюшена и Беккера
Тафазина	Xq	Легкая	Прогрессирующая сердечная недостаточность	Обычно приводит к смерти в возрасте до 3 лет	Барт-синдром, эндокардиальный фиброэластоз
<b>ДКМП с преимущественно левожелудочковой дисфункцией</b>					
Тропонина Т	1q3	Нет сообщений	Прогрессирующая сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть	Раннее начало дилатации желудочка	Гипертрофическая КМП
Актина	15q14	Нет сообщений	–	Дефект, локализующийся на дистрофинсвязывающем участке	Гипертрофическая КМП
Не известен	1q32	Нет сообщений	–	Первое или второе десятилетие жизни, неполная пенетрантность	–
Не известен	10q21–23	Нет сообщений	Иногда внезапная смерть	Пролапс митрального клапана	–
<b>ДКМП с нарушением проводимости</b>					
Ламина А/С	1q21 3	Нет/легкая	Внезапная смерть	Часто ДКМП с нарушением проводимости	Первичная мышечная дистрофия Emery–Dreifuss
Десмина	2q35	Нет/выраженная	–	Обмороки, которые развиваются при тяжелой миопатии	Миопатия десмина
Не известен	2q14–q22	Нет сообщений	–	Часто желудочковая тахикардия	–
Не известен	3p22–25	Нет сообщений	–	Ассоциируется со слабостью синусового узла и инсультом	–
<b>ДКМП, ассоциирующаяся с нейросенсорной тугоухостью</b>					
Не известен	6q23–24	Нет	–	Ассоциируется с ювенильной нейросенсорной тугоухостью	–
tRNA-Lys	Митохондриальная ДНК	Легкая	–	Вовлечение органов с интенсивным метаболизмом сердца, вестибулярного аппарата, мозга, скелетной мускулатуры	–

Таблица 2. Предполагаемые звенья патогенеза ДКМП



нию миокарда, периферической вазоконстрикции, нарушениям свертывающей и противосвертывающей систем крови с развитием внутрисердечных тромбов и системных тромбоэмболических осложнений (табл. 2).

### **Клиническая картина**

Заболевание чаще возникает у людей молодого и среднего возраста. На ранних стадиях определяются лишь отдельные симптомы сердечной недостаточности, а при рентгенографии органов грудной клетки – кардиомегалия (см. рисунок). Вследствие прогрессирующей левожелудочковой недостаточности появляются одышка, приступы удушья, характерны быстрая утомляемость, мышечная слабость. При аускультации сердца обнаруживают тахикардию, а также выслушивается III тон («ритм галопа»), нередко – IV тон, шум относительной митральной регургитации. В 40–50% случаев течение ДКМП осложняется появлением желудочковых аритмий, что сопровождается синкопальными состояниями, а в 15–20% случаев развивается вначале пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, переходящая в постоянную, что резко увеличивает риск тромбоэмболических осложнений на фоне имеющейся систолической дисфункции миокарда. Признаки правожелудочковой недостаточности (отеки ног, тяжесть в правом подреберье, увеличение печени, живота в объеме за счет асцита) появляются позже. Таким образом, клиническая картина ДКМП варьирует от малосимптомного течения до тяжелой сердечной недостаточности.

### **Диагностика**

Диагностика должна быть основана на исключении других причин сердечной недостаточности, например вследствие ишемической болезни сердца (ИБС), врожденных и приобретенных пороков сердца, артериальной гипертензии.

### **Диагностические критерии идиопатической (первичной) ДКМП**

*Диагностические критерии:*

Фракция выброса левого желудочка менее 45% и/или фракция укорочения менее 25%, оцененные с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), радионуклидного сканирования или ангиографии.

Конечно-диастолический размер левого желудочка более 117% от предполагаемого, скорректированного в зависимости от возраста и площади поверхности тела.

*Критерии исключения диагноза ДКМП:*

- системная гипертензия (более 160/100 мм рт. ст.);
- атеросклеротическое поражение коронарных артерий (стеноз более 50% в одной или более крупных ветвях);
- злоупотребление алкоголем (более 40 г/сут для женщин и более 80 г/сут для мужчин в течение более чем 5 лет после 6-месячного воздержания);

*Системные заболевания, которые могли привести к развитию ДКМП:*

- Заболевания перикарда.
- Врожденные и приобретенные пороки сердца.
- Легочное сердце.
- Подтвержденная ускоренная суправентрикулярная тахикардия.

Пациенты обычно описывают наличие разных симптомов сердечной недостаточности, которые нарастали в течение нескольких последних месяцев или лет. Симптомы могут появляться раньше, чем с помощью ЭхоКГ и рентгенографии органов грудной клетки будет выявлена кардиомегалия. Необходимо активно уточнять факт зло-

**Больной К., 49 лет. Рентгенография органов грудной клетки: кардиомегалия и венозный застой в нижних отделах легких.**



употребления алкогольными напитками, так как он может играть роль в прогрессировании первичной ДКМП. При общем осмотре определяют признаки сердечной недостаточности: акроцианоз, отеки нижних конечностей, положение ортопноэ, увеличение объема живота, набухание шейных вен.

При аускультации легких в нижних отделах могут выслушиваться влажные незвонкие мелкопузырчатые хрипы.

При пальпации сердца отмечают усиленный, разлитой, смещенный влево и вниз верхушечный толчок. Часто выявляют разлитой и усиленный сердечный толчок и эпигастральную пульсацию вследствие гипертрофии и дилатации правого желудочка.

При перкуссии обычно определяют смещение границ относительной тупости сердца влево и вправо за счет дила-

тации левого и правого желудочков, а при дилатации левого предсердия – вверх. Абсолютная тупость сердца может быть расширена вследствие дилатации правого желудочка.

При аускультации сердца I тон на верхушке ослаблен, также на верхушке может выслушиваться протодиастолический ритм галопа (за счет появления III тона), что связано с объемной перегрузкой желудочков. Характерны шумы относительной недостаточности митрального и трехстворчатого клапанов. При развитии фибрилляции предсердий или экстрасистолии тоны сердца аритмичны.

Для более точной оценки клинического состояния пациента с ДКМП и хронической сердечной недостаточности (ХСН) предложена Российская шкала оценки клинического состояния (ШОКС), содержащая 10 пунктов. Расспрос и осмотр больного в соответствии с пунктами ШОКС напоминает врачу обо всех необходимых исследованиях, которые он должен предпринять для обследования больного. Во время осмотра врач задает вопросы и проводит исследования, соответствующие пунктам от 1 до 10. В карте отмечают баллы, которые затем суммируют. По шкале ШОКС I функциональный класс (ФК) ХСН – менее 3 баллов, II ФК – 4–6 баллов, III ФК – 7–9 баллов, IV ФК – более 9 баллов.

**ШОКС при ХСН (модификация В.Ю.Мареева, 2000 г.)**

Одышка: 0 – нет, 1 – при нагрузке, 2 – в покое.

Изменился ли за последнюю неделю вес: 0 – нет, 1 – увеличился.

Жалобы на перебои в работе сердца: 0 – нет, 1 – есть.

В каком положении находится в постели: 0 – горизонтально, 1 – с приподнятым головным концом (две подушки), 2 – с приподнятым головным концом и просыпается от удушья, 3 – сидя.

Набухшие шейные вены: 0 – нет, 1 – лежа, 2 – стоя.

Хрипы в легких: 0 – нет, 1 – нижние отделы (до 1/3), 2 – до лопаток (до 2/3), 3 – над всей поверхностью легких.

**Таблица 3. Дифференциальная диагностика разных вариантов КМП**

Особенности	Гипертрофическая КМП	ДКМП	Аритмогенная дисцизия правого желудочка	Рестриктивная кардиомиопатия
<b>Клинические</b>				
Сердечная недостаточность	Иногда, левожелудочковая	Часто, левожелудочковая или бивентрикулярная	Часто, правожелудочковая	Часто, бивентрикулярная
Аритмии	Предсердные или желудочковые аритмии	Предсердные или желудочковые аритмии, нарушения проведения	Желудочковая тахикардия (из правого желудочка)	Фибрилляция предсердий
Внезапная смерть	0,7–11% ежегодно	Более 30%	Часто (нет точных данных)	1–5% ежегодно
<b>Гемодинамики</b>				
Систолическая функция	Гиперкинетический тип гемодинамики, обструкция выносящего тракта левого желудочка (иногда)	Снижена	Нормальная или снижена	Ближе к нормальной
Диастолическая функция	Снижена	Снижена	Снижена	Значительно снижена
<b>Морфогенетические</b>				
Размер полостей желудочков	Уменьшен (левый желудочек)	Увеличен (левый желудочек или оба желудочка)	Увеличен (правый желудочек)	Нормальный или уменьшен (оба желудочка)
Размер полостей предсердий	Нормальный или увеличен (левое предсердие)	Увеличен (левое предсердие или оба предсердия)	Увеличен (правое предсердие)	Увеличен (оба предсердия)
Толщина стенки желудочков	Увеличена, асимметрична (левый желудочек)	Нормальная или уменьшена (левый желудочек или оба желудочка)	Нормальная или уменьшена (правый желудочек)	Нормальная (оба желудочка)



Наличие ритма галопа: 0 – нет, 1 – есть.  
Печень: 0 – не увеличена, 1 – до 5 см, 2 – более 5 см.  
Отеки: 0 – нет, 1 – пастозность, 2 – отеки, 3 – анасарка.  
Уровень систолического артериального давления: 0 – более 120 мм рт. ст., 1 – 100–120 мм рт. ст., 2 – менее 100 мм рт. ст.

В лабораторных исследованиях при первичной ДКМП не обнаруживают специфических изменений. Они должны быть направлены на исключение вторичной ДКМП: оценку уровня в сыворотке крови фосфора (гипофосфатемии), кальция (гипокальциемии), креатинина и азотистых оснований (уремии), гормонов щитовидной железы (гипотиреоза или гипертиреоза), железа (гемохроматоза) и др. Обязательно обследование на ВИЧ-инфекцию и вирусы гепатита С и В.

### **Инструментальные методы диагностики при дилатационной кардиомиопатии**

#### *Рентгенография органов грудной клетки*

Расширение сердца, кардиоторакальное отношение более 0,5 – кардиомегалия, признаки легочного застоя, интерстициального или альвеолярного отека (см. рисунок).

#### *ЭКГ покоя. Мониторирование ЭКГ по Холтеру*

Неспецифические изменения сегмента ST и зубца T, снижение вольтажа зубцов, деформация комплекса QRS, часто синусовая тахикардия, нарушения ритма и проводимости.

Выявляют эпизоды тахи- или брадикардии, особенно показано при наличии синкопальных и пресинкопальных эпизодов.

#### *ЭхоКГ. Двухмерный (В и 2D) и одномерный (М) режимы*

Позволяют оценить размеры камер и толщину стенок сердца, наличие или отсутствие тромбов в полостях, наличие выпота в полости перикарда, а также быстро и точно оценить систолическую функцию правого и левого желудочков.

#### *ЭхоКГ. Допплеровский режим (пульсовой, непрерывный и цветной)*

Наиболее полезен для диагностики митральной регургитации (выявление и оценка степени тяжести с расчетом

градиента давления на исследуемом клапане), систолической и диастолической дисфункции миокарда.

#### *ЭхоКГ. Стресс-эхокардиографическое исследование с добутамином*

Позволяет обнаружить участки жизнеспособного миокарда и рубцовые изменения и может быть полезна при решении вопроса о проведении реваскуляризации миокарда у некоторых пациентов с ИБС – чаще в целях дифференциальной диагностики с ишемической ДКМП.

#### *Катетеризация сердца и ангиография*

Рекомендуется для оценки размеров полостей сердца, с определением конечно-диастолического давления в левом желудочке и левом предсердии, давления заклинивания легочной артерии, а также для исключения атеросклероза коронарных артерий (ИБС) у больных старше 40 лет, если есть соответствующие симптомы или высокий сердечно-сосудистый риск.

#### *Эндомиокардиальная биопсия*

Чаще при подозрении на воспалительную кардиомиопатию можно оценить степень разрушения мышечных филаментов и клеточную инфильтрацию миокарда для дифференциальной диагностики миокардита и кардиомиопатии. Дифференциальную диагностику проводят с другими формами кардиомиопатии (табл. 3), а также необходимо исключить наличие аневризмы левого желудочка, аортальный стеноз, хроническое легочное сердце и др.

#### **Пример формулировки диагноза**

Идиопатическая ДКМП. Фибрилляция предсердий, постоянная форма, тахисистолия. НК II Б, III ФК.

### **Лечение**

Основные цели лечения ДКМП: коррекция ХСН, своевременное назначение антикоагулянтов и дезагрегантов с целью профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений в случае развития фибрилляции предсердий, лечение аритмий, в том числе и жизнеугрожающих, улучшение качества жизни, увеличение продолжительности жизни пациента.

— \* —