

УДК: 616.127-002-036-053.2.

Е.А. БУТКО, к. мед. н.; К.Ю. КИНОШЕНКО, к. мед. н., доцент

/Харьковская медицинская академия последипломного образования/

## Рестриктивная кардиомиопатия

### Резюме

В статье рассматриваются вопросы классификации, этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения рестриктивной кардиомиопатии (РКМП) как широкого спектра заболеваний, объединенных одним патофизиологическим механизмом рестриктивной диастолической дисфункции вследствие распространенного фиброза или инфильтрации стенок желудочков различными патологическими субстанциями.

**Ключевые слова:** рестриктивная кардиомиопатия (РКМП), диастолическая дисфункция, амилоидоз, эндокардит Леффлера, эндомикардиальный фиброз, гемосидероз, болезнь Фабри

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) – это заболевание миокарда, которое характеризуется ограничением наполнения и снижением диастолического объема одного или обоих желудочков сердца с нормальной или почти нормальной систолической функцией и толщиной стенки. Течение РКМП варьирует в зависимости от патологии и лечения, но часто неблагоприятное.

РКМП является наименее распространенной среди всех типов кардиомиопатий и характеризуется диастолической дисфункцией миокарда. РКМП может представлять собой широкий спектр заболеваний, характеризующихся рестриктивными изменениями миокарда. РКМП может быть идиопатической, семейной или развиваться в результате различных системных расстройств, в частности, амилоидоза, саркоидоза, гемохроматоза, эозинофилии, карциноидной болезни сердца, склеродермии и антрациклиновой интоксикации [1].

### Классификация

Существует несколько подходов к классификации кардиомиопатий в целом и РКМП в частности. Согласно классификации Американской ассоциации сердца (АНА) 2006 года выделяют первичные (с преимущественным поражением сердца) и вторичные кардиомиопатии (при системных заболеваниях с вовлечением сердца). Согласно данной классификации (табл. 1, 2) первичная РКМП относится к смешанной форме первичных кардиомиопатий. Однако некоторые заболевания, которые проявляются фенотипом РКМП, относятся ко вторичным кардиомиопатиям (амилоидоз, гемохроматоз, болезнь Фабри, саркоидоз, эндомикардиальный фиброз и гиперэозинофильный синдром, антрациклиновая интоксикация) [2].

Несколько иной подход используется в классификации, разработанной Европейским обществом кардиологов (ESC) в 2008 году. Все кардиомиопатии разделяются на 5 основных типов: гипертрофическая, дилатационная, рестриктивная, аритмоген-

ная правожелудочковая и неклассифицируемые кардиомиопатии (некомпактный миокард и кардиомиопатия Тако–Цубо). Каждая кардиомиопатия подразделяется на семейную/генетическую и несемейную/негенетическую (табл. 3, 4) [1].

### Этиология и патофизиология

Рестриктивная кардиомиопатия – это группа разнородных по этиологии и патогенезу заболеваний, объединенных наличием общего патофизиологического признака: нарушения диастолического расслабления ригидных стенок желудочков вследствие распространенного эндомикардиального фиброза или инфиль-

Таблица 1. Первичные кардиомиопатии (АНА, 2006)

<b>Генетические</b>	Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) Аритмогенная кардиомиопатия или дисплазия правого желудочка Некомпактный левый желудочек («глубчатый» миокард) Нарушения проводящей системы сердца (синдром Ленегра) Гликогенозы (PRKAG2-тип и Данон-тип) Митохондриальные миопатии Нарушения функции ионных каналов: • синдром удлинённого интервала QT • синдром Бругада • катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия • синдром укороченного интервала QT • южноазиатский синдром внезапной необъяснимой смерти во сне
<b>Смешанные (генетические и негенетические)</b>	Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) Первичная рестриктивная кардиомиопатия
<b>Приобретенные</b>	Миокардиты (воспалительная кардиомиопатия) Кардиомиопатия, обусловленная внезапным эмоциональным стрессом (кардиомиопатия Тако–Цубо) Перипаретальная кардиомиопатия Кардиомиопатия, индуцированная тахикардией Кардиомиопатия у детей, матери которых больны сахарным диабетом 1-го типа

трации стенок желудочков различными патологическими субстанциями (амилоидоз, гемохроматоз и др.). Это приводит к затруднению диастолического наполнения желудочков, нарушению внутрисердечной гемодинамики и сердечной недостаточности (СН) [3].

Первичные РКМП обычно имеют аутосомно-доминантное наследование, но также определяется аутосомно-рецессивное, Х-связанное и митохондриальное. Большинство идентифицированных генов кодируют саркомерные или Z-дисковые белки, такие как TNNI3 (тропонин I), TNNT2 (тропонин T), MYH7 (бета-миозин тяжелых цепей), ACTC1 (альфа-сердечный актин), TPM1 (аль-

фа-тропомиозин), MYL3 (миозин легких цепей) и MYL2 (миозин регуляторных легких цепей) [4–6]. Гены, кодирующие белок Z-диска, включая MYPN (миопалладин), TTN (титин) и Bag3 (BCL2-ассоциированный атаноген), также были идентифицированы [4, 5, 7, 8]. Интересно, что зарегистрированы факты развития фенотипа гипертрофической (ГКМП), дилатационной (ДКМП) и рестриктивной кардиомиопатии при одних и тех же мутациях в генах, кодирующих белки саркомера и Z-диска [9]. Среди 1226 пациентов с семейной ГКМП (688 семей) 1,5% имели фенотип РКМП. Половина пробандов с РКМП имели патогенные мутации в MYH7 или TNNI3. У всех пациентов с выявленными мутациями либо отмечался миофибрилярный беспорядок (disarray) по данным биопсии, либо они имели родственников с однозначным диагнозом ГКМП. Примечательно, что рестриктивный фенотип был связан с более тяжелой симптоматикой, снижением толерантности к физической нагрузке и увеличением осложнений [10]. Миссенс-мутации в десмине (DES) были идентифицированы в нескольких семьях с десмин-связанной миопатией, которая может быть представлена РКМП [5]. Транстиретин (TTR) ассоциирован с амилоид-связанной РКМП [5]. Выделяют также идиопатическую форму РКМП, при которой этиологический фактор установить не удалось.

Ко вторичным или несемейным кардиомиопатиям относят эндомикардиальный фиброз и гиперэозинофильный синдром (эндокардит Леффлера). Эндокардит Леффлера может развиваться вследствие длительной эозинофилии (до 20–70%, более 1500 эозинофилов в 1 мм<sup>2</sup>) различного генеза в течение более 6 месяцев. Встречается как идиопатическая форма заболевания (первичная), так и вторичная, связанная с аллергией, аутоиммунными реакци-

**Таблица 2.** Вторичные кардиомиопатии (АНА, 2006)

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

**Таблица 3.** Семейная рестриктивная кардиомиопатия (ESC, 2008)

<b>Семейная (неизвестная мутация гена)</b>
<b>Мутации белков саркомера:</b> тропонин I, легких цепей миозина и др.
<b>Семейный амилоидоз:</b> транстиретин (РКМП + невропатия), аполипопротеин (РКМП + нефропатия)
Десминопатии
Псевдоксантома эластическая
Гемохроматоз
Болезнь Фабри
Болезни накопления гликогена

**Таблица 4.** Несемейная рестриктивная кардиомиопатия (ESC, 2008)

<b>Амилоидоз (AL, преальбумин)</b>
<b>Склеродермия</b>
<b>Эндомикардиальный фиброз</b> <b>Гиперэозинофильный синдром (болезнь Леффлера)</b> Идиопатический Хромосомный Лекарственно индуцированный (серотонин, эрготамин, ртутные агенты, бусульфан)
<b>Карциноидная болезнь сердца</b>
<b>Метастатический рак</b>
<b>Радиация</b>
<b>Лекарства (антрациклин)</b>

ми, паразитарными инвазиями, лейкозом, инфекционным мононуклеозом, новообразованиями и др. В основе его патогенеза лежат морфологически и функционально неполноценные «активные» эозинофилы, которые концентрируются в больших количествах в эндокарде и субэндокардиальных отделах миокарда. Там они подвергаются дегрануляции с выделением щелочных и катионных белков, обладающих токсическим действием на миокард, а также прокоагуляционным действием [11]. Вследствие повреждения развивается фиброз субэндокардиальных слоев миокарда, формирование тромбов в полости желудочков, иногда в более поздних стадиях развивается облитерация полости желудочков. Данное заболевание чаще встречается в умеренных широтах.

Эндомиокардиальный фиброз (ЭМФ) – это заболевание неизвестной этиологии, которое также характеризуется фиброзным перерождением эндокарда и субэндокардиальных слоев миокарда. ЭМФ распространен в экваториальных районах Африки (Уганда и Нигерия), Азии и Южной Америки, где он является одной из ведущих причин развития сердечной недостаточности. Среди этиологических факторов предполагают особенности питания местного населения с повышенным содержанием серотонина в пище и недостатком триптофана при недостаточном употреблении белка, а также химических элементов тория и цезия в сочетании с дефицитом солей магния [11].

Причинами вторичной РКМП также может быть амилоидоз, гемохроматоз, болезнь Фабри, саркоидоз, склеродермия, карциноидная болезнь сердца, метастазы в сердце, излучение и др. Наиболее часто из них встречается амилоидоз.

Амилоидоз – это системное заболевание, при котором в различных органах и тканях откладывается фибриллярный белок амилоид, приводящий к нарушению функции пораженного органа. Выделяют несколько основных типов амилоидоза:

- первичный (AL-тип, амилоидоз легких цепей иммуноглобулина);
- семейный (AF-тип или ATTR) связан с мутациями гена транстиретина;
- вторичный (AA-тип), развивается на фоне хронических инфекционных, гнойных или опухолевых заболеваний;
- сенильный (старческий, AS-тип) выявляется у лиц пожилого и старческого возраста.

Первичный (миелома-связанный, легких цепей иммуноглобулина, AL-тип) – амилоидоз, при котором вследствие изменения функции плазматических клеток неизвестного генеза в различных органах выпадает амилоид, представленный фрагментами легких цепей иммуноглобулина. AL-амилоидоз может развиваться при множественной миеломной болезни в 10–15% случаев. При AL-амилоидозе чаще всего поражается сердце и почки. Амилоид обычно откладывается между мышечными волокнами миокарда и периваскулярно, реже располагается в стенках сосудов, что приводит к атрофии миофибрилл. Средняя продолжительность жизни пациентов с поражением сердца составляет 1 год от начала проявления СН [12, 13]. Поражение сердца встречается при всех формах амилоидоза. На секции миокард пациентов с амилоидозом сердца очень плотный на ощупь и плохо растягивается, полости желудочков чаще не расширены или расширены незначительно, при выраженной амилоидной инфильтрации миокарда

стенки сердца утолщены. Амилоидоз нередко поражает перикард, клапаны и коронарные артерии, встречается также вовлечение папиллярных мышц и эндокарда предсердий [14].

*Гемохроматоз* проявляется системным патологическим отложением железа (гемосидерина) во многих органах и тканях (кожа, сердце, печень, поджелудочная железа, половые железы, костный мозг). Выделяют первичный семейный гемохроматоз, связанный с генетически детерминированным дефектом метаболизма железа с усилением резорбции железа в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). А также вторичный, который развивается при нарушении эритропоэза, избыточном потреблении железа или его парентеральном введении (частые гемотрансфузии, длительное введение препаратов железа). Для гемосидероза характерна триада симптомов – пигментация кожи, цирроз печени и сахарный диабет, который тяжело поддается лечению.

*Саркоидоз* – хроническое системное гранулематозное заболевание неясной этиологии, которое характеризуется особым видом воспаления с поражением внутренних органов вследствие накопления в них активированных Т-лимфоцитов и макрофагов и образованием специфических эпителиоидных гранул. При этом поражаются лимфатические узлы средостения, кожа, глаза, печень, сердце и другие органы.

*Болезнь Фабри* – редкое X-сцепленное мультисистемное и мультиорганное заболевание, которое связано с недостаточной активностью фермента альфа-галактозидазы А ( $\alpha$ -Gal A) и прогрессирующим лизосомальным отложением глоботриаозилцерамида (GL-3) в клетках по всему телу. Ген, кодирующий  $\alpha$ -Gal A, локализуется в Xq22-области X-хромосомы, с чем связана большая частота заболевания у мужчин, которые являются гомозиготными носителями мутантного гена. Классическая форма, встречающаяся у мужчин с ферментативной активностью менее 1%  $\alpha$ -Gal A, обычно имеет свое начало в детстве или подростковом возрасте с периодическими кризами сильной боли в конечностях (акропарестезия), появлением сосудистых кожных изменений (ангиокератомы), потовых аномалий (ангидроз, гипогидроз, редко – гипергидроз), характерны помутнение роговицы в виде «завитка» или «сигаретного дыма», помутнение хрусталика в виде «катаракты Фабри» и протеинурия. Постепенное ухудшение функции почек до конечной стадии хронической болезни почек (ХБП) обычно наблюдается у мужчин на третьем-пятом десятилетии жизни. В среднем возрасте у большинства мужчин, успешно леченных от ХБП, развиваются сердечные и/или сердечно-сосудистые заболевания (в том числе необъяснимые инсульты), которые являются одной из основных причин заболеваемости и смертности. У гетерозиготных женщин обычно более мягкие симптомы в более позднем возрасте, чем у мужчин. Редко они могут быть относительно бессимптомными на протяжении всей жизни или могут иметь такие же серьезные симптомы, как у мужчин с классическим фенотипом. Болезнь Фабри может проявляться изолированным поражением сердца с прогрессирующей концентрической гипертрофией миокарда левого желудочка и развитием диастолической дисфункции. Нередко гипертрофия может носить асимметричный характер, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики с ГКМП [14–16].

РКМП может поражать оба желудочка, хотя обычно преобладают признаки застоя крови по большому кругу кровообращения [17]. Заполнение левого желудочка в диастолу происходит в основном в фазе медленного наполнения, доля которой составляет около 50–60%. Доли фаз быстрого наполнения и систолы предсердий равняются 25–30% и 15–20% соответственно. Нарушения диастолической функции наблюдаются при различных типах поражения миокарда. Наиболее выражены они при гипертрофии миокарда различного генеза и рестриктивных поражениях сердечной мышцы. Для последних характерно повышение жесткости или снижение податливости (compliance) стенки желудочков, возникающее вследствие фиброза эндокарда или миокарда различной этиологии (эндомиокардиальный фиброз, системная склеродермия) и инфильтративных заболеваний (амилоидоз, наследственный гемохроматоз, опухоли) [18].

Увеличение ригидности стенок желудочков гемодинамически сопровождается синдромом рестрикции, резким увеличением диастолического давления в желудочках, что значительно затрудняет их наполнение. Для поддержания адекватного ударного объема крови необходимо значительное увеличение давления наполнения и конечно-диастолического давления в желудочках. Это приводит к повышению нагрузки на предсердия, их систолической перегрузке и повышению внутрисердечного давления. Ретроградно повышается давление в венозном отделе малого круга кровообращения (МКК), а затем (хотя и в меньшей степени) – в артериальном отделе МКК. Легочная гипертензия может достигать 45–50 мм рт.ст., однако выраженная прекапиллярная легочная гипертензия не характерна для РКМП [11]. В то же время в большом круге кровообращения выявляется артериальная систолическая гипотензия, обусловленная синдромом малого сердечного выброса. Снижение ударного объема крови связано с уменьшением диастолического наполнения желудочков при сохраненной сократительной способности миокарда желудочков, о чем свидетельствуют нормальные величины конечного диастолического объема и сохраненная фракция выброса (более 50%). Дефект диастолы приводит к развитию типичной диастолической сердечной недостаточности (релаксационной недостаточности желудочков и систолической недостаточности предсердий). Синдром малого сердечного выброса значительно усугубляется при физической нагрузке, что проявляется в неспособности сердца адекватно увеличивать минутный объем кровообращения [3].

## Клиническая картина

У пациентов с РКМП часто присутствуют выраженные симптомы СН. Нарушения в путях венозного притока к обоим желудочкам сопровождается застоем крови в малом круге и в большей степени – в большом круге кровообращения. Обычно больные жалуются на прогрессирующее нарастание одышки, снижение толерантности к физической нагрузке, утомляемость и слабость при малейшей нагрузке, иногда – пароксизмальную ночную одышку. Усталость и слабость являются результатом снижения сердечного выброса, усугубляющегося во время увеличения

частоты сердечных сокращений (ЧСС) при нагрузке. Пациенты могут иметь асцит, выраженные периферические отеки, увеличение печени.

Пациентов может беспокоить стенокардия, которая отмечается, прежде всего, при амилоидозе, возможно – из-за сдавления измененным миокардом малых сосудов или поражения коронарных артерий. Пациенты могут жаловаться на сердцебиение, часто – из-за фибрилляции предсердий (ФП), что характерно для идиопатической РКМП. Больные подвержены тромбоэмболическим осложнениям в МКК и БКК, источником которых являются тромбы в желудочках (при эндомиокардиальном фиброзе, гиперэозинофилии) и предсердиях (при ФП). Также могут наблюдаться синкопальные состояния, связанные с брадиаритмиями (АВ-блокады, синдром слабости синусового узла).

Необходимо провести тщательное общее физическое обследование для поиска внесердечных проявлений системного заболевания, которое может вызвать вторичную РКМП (например, гемохроматоз, амилоидоз, саркоидоз или склеродермию). Легкое появление гематом, периорбитальная пурпура, макроглоссия и другие системные изменения, такие как синдром карпального канала, могут наталкивать на мысль об амилоидозе. Бронзовый или серый оттенок кожи позволит заподозрить гемохроматоз. При системной склеродермии будут наблюдаться характерные изменения кожи в виде уплотнения, плотного отека, гиперпигментации, также наблюдается тугоподвижность суставов с развитием контрактур и синдром Рейно. При выявлении ангиокератом в околопупочной области необходимо исключение болезни Фабри.

При осмотре пациентов наблюдается акроцианоз, набухание шейных вен, которые могут не спадать на вдохе. Пульс слабого наполнения, часто снижение систолического артериального давления (САД). У больных амилоидозом может наблюдаться ортостатическая артериальная гипотензия, связанная как с синдромом малого выброса, так и с системным поражением сосудов, возможно – амилоидным поражением надпочечников [3]. При аускультации сердца I и II тоны либо не изменены, либо может быть акцент II тона на легочной артерии. Может выслушиваться ритм трехчленного протодиастолического галопа, однако он редко бывает при амилоидозе. Также могут выслушиваться шумы митральной и трикуспидальной недостаточности, однако они слабо выражены, поскольку поражения клапанов носят вторичный характер и гемодинамически незначимы.

## Диагностика

### Лабораторные исследования

Полный клинический анализ крови помогает установить стойкую гиперэозинофилию. Концентрация железа и уровень ферритина в сыворотке крови повышаются при гемохроматозе. При амилоидозе может отмечаться увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), диспротеинемия в виде гипоальбуминемии и повышения  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулиновых фракций. В клиническом анализе мочи выявляется выраженная протеинурия. Также должна проводиться оценка уровня сывороточного натрийуретического пептида (BNP). Данные свидетельствуют о том, что уровень BNP в

сыворотке почти нормальный у пациентов с констриктивным перикардитом и значительно повышен у пациентов с РКМП, несмотря на почти идентичные клинические и гемодинамические проявления [19]. При подозрении на болезнь Фабри необходимо проведение исследования крови на активность фермента  $\alpha$ -галактозидазы А.

### Электрокардиография (ЭКГ)

Изменения на ЭКГ могут варьировать в зависимости от вида РКМП, но часто носят схожий характер. Для первичной РКМП характерна тахикардия, часто может наблюдаться пароксизмальная или постоянная фибрилляция предсердий. Желудочковые комплексы часто низковольтные, а предсердия наоборот – гипертрофированы и перегружены. Наблюдаются различные нарушения внутрижелудочковой проводимости в виде неполной и полной блокады ножек пучка Гиса. Часто наблюдаются неспецифические изменения конечной части желудочкового комплекса в виде депрессии сегмента ST и инверсии зубца T. Для амилоидоза также характерна низковольтная ЭКГ, что представляет несоответствие с выраженной гипертрофией стенок по данным ЭхоКГ, которая характерна для инфильтрации миокарда амилоидом (рис. 1). Могут определяться псевдоинфарктные изменения в виде патологического зубца Q. У больных амилоидозом может выявляться синдром слабости синусового узла, АВ-блокады, связанные с отложением амилоида в синусовом АВ-узле, фибрилляция предсердий, частые желудочковые нарушения ритма, что повышает риск развития внезапной сердечной смерти.

### Рентгенография органов грудной клетки

Размеры желудочков, как правило, не увеличены, однако отмечается увеличение предсердий. При амилоидозе может наблюдаться небольшое увеличение сердечной тени за счет наличия жидкости в перикарде. Однако признаков кальцинации перикарда не наблюдается (как при констриктивном перикардите). Легочный рисунок может быть усилен за счет венозного застоя. При эндокардите Леффлера в легких могут наблюдаться эозинофильные инфильтраты. При саркоидозе определяется мелкоочаговое диссеминированное поражение легких, двустороннее симметричное увеличение внутригрудных лимфоузлов.

### Эхокардиография

Двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ) показывает недилатированный, нормально сокращающийся, негипертрофированный левый желудочек и выраженную дилатацию обеих предсердий (рис. 2).

Тем не менее, амилоидоз и болезни накопления гликогена обычно проявляются диффузным утолщением стенок левого желудочка. Для амилоидоза характерно наличие гранулезного, утолщенного, инфильтрированного и гипертрофированного миокарда обоих желудочков различной эхогенности, генерализованное утолщение створок клапанов без заметного ограничения их подвижности, наличие жидкости в полости перикарда (рис. 3, 4) [20]. Систолическая функция, как правило, не нарушена, однако при прогрессировании заболевания может наблюдаться снижение сократимости миокарда.

Размер полости желудочков может быть нормальным или уменьшенным. При фибропластическом эндокардите, а также при эндомикардиальном фиброзе характерно обнаружение высокоэхогенного эндокарда с неоднородными включениями, наличие внутрисполостных тромбов, часто фиксированных в области верхушки, и может наблюдаться облитерация полости (рис. 5). Также может наблюдаться митральная и трикуспидальная регургитация.

Доплеровская эхокардиография показывает особенности ограничения диастолического наполнения. На ранних стадиях заболевания происходит снижение амплитуды E-волны, увеличение A-волны, уменьшение E/A соотношения, увеличение времени замедления потока в раннюю диастолу (DT) и времени изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT) – гипертрофический тип нарушения диастолы. В далеко зашедших стадиях происходит псевдонормализация всех ранее измененных параметров – увеличивается амплитуда волны E, сокращается DT (менее 150 мс) и IVRT, снижается предсердное наполнение (пик A), что приводит к высокому соотношению E/A – более 2,0 (рестриктивный тип нарушения диастолы) (рис. 6) [20].

В диагностике амилоидоза сердца помогает также спектрекинг эхокардиография. При сердечном амилоидозе типична эхокардиографическая картина аномальной глобальной продольной деформации с явно аномальной базальной функцией и

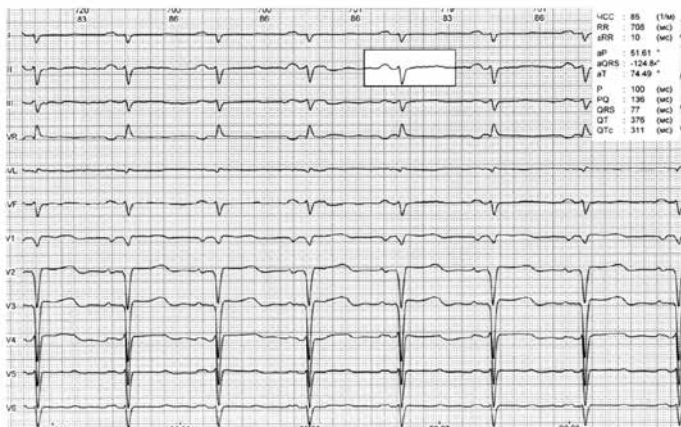


Рис. 1. ЭКГ двух больных с верифицированным амилоидозом



сохраненной апикальной функцией. Эта картина может быть ключом к диагностике, когда другие эхокардиографические данные незначительные или отсутствуют (рис. 7) [12].

### Магнитно-резонансная томография (МРТ)

В случаях, когда эхокардиографическое исследование недостаточно информативно, применяется МРТ сердца с гадолинием. МРТ используется для оценки распространенности интерстициального фиброза, аномальной структуры ткани миокарда при инфильтративных заболеваниях.

Также МРТ помогает увидеть уплотнение перикарда при констриктивном перикардите для дифференциальной диагностики данного заболевания с РКМП. Метод МРТ часто предоставляет дополнительную диагностическую информацию в выявлении эндомикардиального фиброза и эндокардита Леффлера, поскольку помогает обнаружить субэндокардиальный фиброз и имеет большую чувствительность при обнаружении тромбов в желудочках. МРТ очень информативно для установления наличия и определения тяжести инфильтрации амилоидом. Сердечный амилоидоз ассоциирован с коротким субэндокардиальными временем T1 и отличительной картиной диффузного, преимущественно субэндокардиального и средне-миокардиального замедленного позднего усиления гадолиния. Радиотрейсер  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфат локализует депозиты TTR-амилоида в сердце и помогает различать формы AL и TTR-амилоидоза сердца. МРТ имеет высокую точность диагностики перегрузки миокарда железом. Отложение железа в миокарде приводит к снижению времени T2 с уменьшением сигналов миокарда на T2-взвешенных изображениях. Время T2 <20 мс связано со сниженной функцией левого желудочка. МРТ как

метод диагностики вовлечения сердца в патологический процесс при гемосидерозе более информативен, чем определение ферритина в сыворотке крови. [21].

### Биопсия

Биопсия миокарда, полученная из правого или левого желудочка, информативна в некоторых случаях при определении наличия эндокардиального или миокардиального заболевания. Растущий опыт в проведении этой методики позволяет диагностировать заболевания с рестриктивной гемодинамикой, когда неинвазивные исследования не смогли установить четкий диагноз.

Амилоидоз демонстрирует яблочно-зеленое лучепреломление, которое при окрашивании конго красным просматривается под поляризационным микроскопом. Прямая эндомикардиальная биопсия может достигать почти 100% чувствительности, если во время процедуры биопсии получают минимум 4 образца. Иммуногистохимическое окрашивание с использованием специфических антител может различать типы амилоидоза.

Однако масс-спектрометрия превосходит иммуногистохимию при идентификации амилоидного типа с чувствительностью и специфичностью более 98%. Тонкоигольная аспирация брюшного жира легче и безопаснее, чем биопсия миокарда для определения амилоидоза (рис. 8). Подтверждение диагноза AL амилоидоза требует поиска дисплазии плазматических клеток.

Для выявления саркоидоза проводится биопсия печени, лимфоузлов, трахеобронхиальная биопсия легких и эндомикардиальная биопсия с целью выявления специфических гранулем.

Биопсия печени проводится для диагностики гемохроматоза.

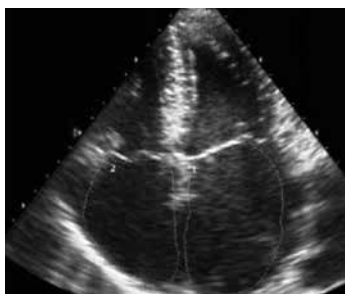


Рис. 2. Данные ЭхоКГ при рестриктивной кардиомиопатии

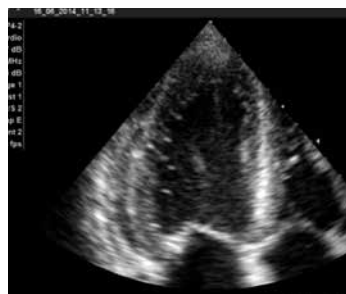


Рис. 3. Данные ЭхоКГ при амилоидозе



Рис. 4. Данные ЭхоКГ при саркоидозе



Рис. 5. Данные ЭхоКГ при эндомикардиальном фиброзе

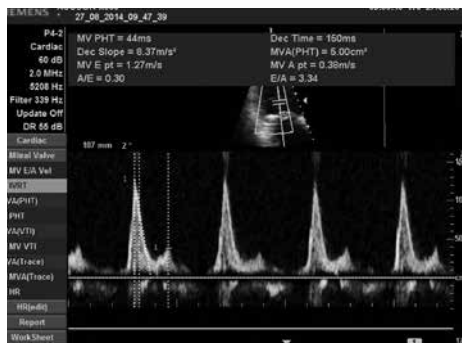


Рис. 6. Данные доплер ЭхоКГ при рестриктивном типе нарушения диастолы

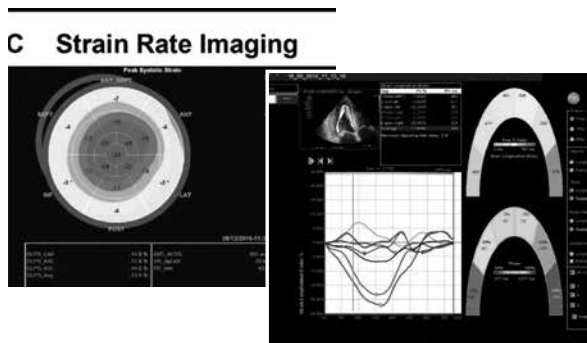


Рис. 7. Спекл-трекинг ЭхоКГ при амилоидозе

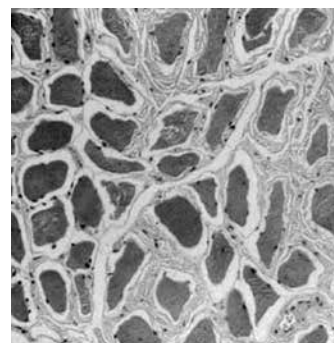


Рис. 8. Отложение амилоида в миокарде

### Дифференциальная диагностика

Рестриктивную кардиомиопатию необходимо дифференцировать в первую очередь с констриктивным перикардитом (КП), а также с другими кардиомиопатиями, особенно с гипертрофической, учитывая похожую эхокардиографическую картину при инфильтративных заболеваниях и болезнях накопления и схожие изменения диастолической функции миокарда.

При проведении дифференциальной диагностики РКМП с констриктивным перикардитом следует учитывать анамнез заболевания – это может быть перикардит, сердечная хирургия, травма, лучевая терапия, при РКМП может быть указание на системное заболевание. Во время осмотра у больных КП отмечается «парадоксальный пульс», при аускультации сердца выслушивается ранний III тон «перикардальный стук» (высокочастотный звук), у больных РКМП – поздний III тон, низкочастотный трехчленный ритм, иногда выслушивается IV тон. При РКМП может выслушиваться шум митральной или трикуспидальной регургитации, при КП он обычно отсутствует. На рентгенограмме грудной клетки при КП определяется кальцинация перикарда в 20–30% случаев, размеры предсердий и желудочков нормальные, при РКМП – дилатация предсердий и обычно нормальные желудочки. Во время ЭхоКС при КП определяются нормального размера предсердия и желудочки, утолщение перикарда. При доплеровском исследовании трансмитрального потока определяются респираторные изменения при КП (снижение пикового трансмитрального потока во время вдоха), также наблюдается выравнивание давления наполнения левого и правого желудочков, при РКМП отмечается увеличение давления наполнения левого желудочка. На МРТ сердца при КП определяется утолщение перикарда [21, 22]. В спорных случаях проводится биопсия миокарда, которая выявляет отсутствие структурных изменений миокарда при КП. Также было определено, что у больных РКМП уровень NT pro BNP значительно повышен, в отличие от больных КП [23].

При проведении дифференциальной диагностики с ГКМП в пользу ГКМП свидетельствует отсутствие или слабая выраженность симптомов правожелудочковой недостаточности (за исключением конечной стадии заболевания), а также частые жалобы больных на стенокардию и синкопальные состояния. На ЭКГ и ЭхоКГ у больных ГКМП определяется выраженная гипертрофия левого желудочка [11]. В отличие от ГКМП у больных с амилоидозом сердца будет несоответствие картины гипертрофии на ЭхоКГ с низковольтными желудочковыми комплексами на ЭКГ, также при амилоидозе гипертрофия чаще носит симметричный характер с частым вовлечением правого желудочка, а при ГКМП гипертрофия чаще асимметричная с преимущественным поражением межжелудочковой перегородки и частым формированием обструкции выносящего тракта левого желудочка. Также, как правило, при ГКМП отсутствуют системные проявления (поражение почек, печени и др.).

### Лечение и прогноз

Лечение заболевания во многом зависит от формы РКМП. Например, кортикостероиды применяются для лечения саркоидоза и на ранних стадиях эндокардита Леффлера, эндокардэктомия – при

эндомиокардиальном фиброзе и на поздних стадиях эндокардита Леффлера, флеботомия и комлексообразование применяется для лечения гемохроматоза, химиотерапия для амилоидоза.

Цель лечения РКМП заключается в уменьшении симптомов за счет снижения повышенного давления наполнения без значительного снижения сердечного выброса. В основном применяется терапия диастолической СН. Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов и кардиоселективные блокаторы кальциевых каналов (например, верапамил, дилтиазем) могут быть эффективными, увеличивая время заполнения левого желудочка, улучшая релаксацию желудочков и уменьшая компенсаторную симпатическую стимуляцию. Также применяются небольшие дозы ингибиторов АПФ, так как существует риск гипотензии. Кроме того, низкие дозы диуретиков снижают преднагрузку и могут улучшить состояние пациентов. С целью предотвращения гипотензии следует начинать прием диуретиков с малых доз, потому что пациенты часто чрезвычайно чувствительны к изменениям объема левого желудочка и могут отреагировать снижением сердечного выброса. Пациенты с фибрилляцией предсердий, а также при наличии внутрисердечных тромбов, должны получать антикоагулянты. У пациентов с фибрилляцией предсердий ЧСС должна контролироваться адекватно. Уменьшение вклада предсердий в желудочковое наполнение может ухудшить существующую диастолическую дисфункцию, а быстрый ответ желудочков может еще больше осложнить диастолическое наполнение. Поэтому важно поддерживать синусовый ритм с применением амиодарона и блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов.

Дигоксин следует использовать с осторожностью только при фибрилляции предсердий, поскольку он потенциально аритмогенен, особенно у пациентов с амилоидозом (дигоксин вступает во взаимодействие с амилоидом).

У пациентов с идиопатической РКМП может быть фиброз синусового и атриовентрикулярного узлов, что приводит к полной поперечной блокаде сердца и, следовательно, требует постоянной кардиостимуляции. При попытке кардиоверсии для лечения фибрилляции предсердий, особенно у пациентов с амилоидозом, аномальный синусовый узел может стать неэффективным водителем ритма. Пациенты с дисфункцией синусового узла и/или прогрессирующим нарушением проводимости также нуждаются в лечении с имплантацией кардиостимулятора.

В тяжелых случаях может быть рассмотрена трансплантация сердца у пациентов с тяжелой рефрактерной СН при идиопатической или семейной РКМП, а также при амилоидозе сердца без вовлечения других органов (в сочетании с постоперационной химиотерапией с целью подавления образования нового амилоида). При гемосидерозе может быть проведена трансплантация сердца вместе с печенью.

Прогноз РКМП, даже при применении специфической терапии отдельных форм, как правило, является неблагоприятным.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Список использованной литературы

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. – Vol. 29. – P. 270–276.

2. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 1807–1816.
3. Мутафян О.А. Кардіоміопатії у дітей и подростков. – СПб.: Издательство Диалект, 2003. – 272 с.
4. Towbin J.A. Inherited Cardiomyopathies // *Circ. J.* – 2014. – Vol. 78 (10). – P. 2347–2356.
5. Sen-Chowdhry S., Syrris P., McKenna W.J. Genetics of restrictive cardiomyopathy // *Heart Fail Clin.* – 2010. – Vol. 6. – P. 179–186.
6. Caleshu C., Sakhuja R., Nussbaum R.L. et al. Furthering the link between the sarcomere and primary cardiomyopathies: restrictive cardiomyopathy associated with multiple mutations in genes previously associated with hypertrophic or dilated cardiomyopathy // *Am. J. Med. Genet A.* – 2011. – Vol. 155A. – P. 2229–2235.
7. Teekakirikul P., Kelly M.A., Rehm H.L., Lakdawala N.K., Funke B.H. Inherited cardiomyopathies: molecular genetics and clinical genetic testing in the postgenomic era // *J. Mol. Diagn.* – 2013. – Vol. 15. – P. 158–167.
8. Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S., Berul C. et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) // *Heart Rhythm.* – 2011. – Vol. 8. – P. 1308–1339.
9. Burke et al. Genetic Cardiomyopathies // *JACC.* – 2016. – Vol. 68, №25. – P. 2871–2886.
10. Kubo T., Gimeno J.R., Bahl A. et al. Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 2419–2426.
11. Амосова Е.Н. Кардіоміопатії. – К.: Книга плюс, 1999. – 421 с.
12. Grogan M. et al. Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response // *Heart.* – 2017. – Vol. 103. – P. 1065–1072.
13. Gertz M.A. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2014 update on diagnosis, prognosis, and treatment // *Am. J. Hematol.* – 2014. – Vol. 89. – P. 1133–1140.
14. Kampmann C., Baehner F.A., Whybra C., Bajbouj M. et al. The right ventricle in Fabry disease // *Acta Paediatr. Suppl.* – 2005. – Vol. 94. – P. 15–18.
15. Pieroni M., Chimenti C., De Cobelli F., Morgante E. et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47 – P. 1663–1671.
16. Patel V., O'Mahony C., Hughes D., Rahman M.S. et al. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry Disease // *Heart.* – 2015. – Vol. 101. – P. 961–966.
17. Kushwaha S. Restrictive cardiomyopathy // In: Murphy J., Lloyd M. (eds). *Mayo Clinic Cardiology*. – Mayo Press, 2007. – P. 1145.
18. Моисеев В.С., Киякбаев Г.К. Кардіоміопатії и міокардити. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 352 с., ил.
19. Laya F.S., Arab D., Joyal D., Shioura K.M. et al. The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45 (11). – P. 1900–1902.
20. Справочник по эхокардиографии: пер. с нем. / У. Вилкенсхоф, И. Крук. – М.: Мед. лит., 2008 – 240 с., ил.
21. Garcia M.J. Constrictive Pericarditis Versus Restrictive Cardiomyopathy? // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 67. – P. 2061–2076.
22. Hancock E.W. Differential diagnosis of restrictive cardiomyopathy and constrictive pericarditis // *Heart.* – 2001. – Vol. 86. – P. 343–349.
23. NT pro B type natriuretic peptide levels in constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy / N. Parakh, S. Mehrotra, S. Seth et al. // *Indian heart journal.* – 2015. – Vol. 67. – P. 40–44.

## Резюме

### Рестриктивна кардіоміопатія

О.А. Бутко, К.Ю. Кіношенко

Харківська медична академія післядипломної освіти

У статті розглядаються питання класифікації, етіології, патогенезу, клініки, діагностики та лікування рестриктивної кардіоміопатії (РКМП) як широкого спектра захворювань, об'єднаних одним патофізіологічним механізмом рестриктивної діастолічної дисфункції внаслідок поширеного фіброзу або інфільтрації стінок шлуночків різними патологічними субстанціями.

**Ключові слова:** рестриктивна кардіоміопатія (РКМП), діастолічна дисфункція, амілоїдоз, ендокардит Лефлера, ендоміокардіальний фіброз, гемосидероз, хвороба Фабрі

## Summary

### Restrictive cardiomyopathy

E.A. Butko, K.Yu. Kinoshenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

The article deals with the classification, etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of restrictive cardiomyopathy (RCMD) as a wide range of diseases united by a single pathophysiological mechanism of restrictive diastolic dysfunction due to widespread fibrosis or infiltration of ventricular walls by various pathological substances.

**Key words:** restrictive cardiomyopathy (RCM), diastolic dysfunction, amyloidosis, Leffler endocarditis, endomyocardial fibrosis, hemosiderosis, Fabry's disease