

УДК 616.127-002-036-053.2

О. А. БУТКО, К. Ю. КІНОШЕНКО

/Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна/

Рестриктивна кардіоміопатія

Резюме

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 Леффлера, ендоміокардіальний фіброз, гемосидероз, хвороба Фабрі

Рестриктивна кардіоміопатія (РКМП) – це захворювання міокарда, яке характеризується обмеженням наповнення та зниженням діастолічного об'єму одного або обох шлуночків серця з нормальною або майже нормальною систолічною функцією і товщиною стінки. Перебіг РКМП варіює залежно від патології та лікування, але часто несприятливий.

РКМП є найменш поширеною серед усіх типів кардіоміопатій та характеризується діастолічною дисфункцією міокарда. РКМП може являти собою широкий спектр захворювань, що характеризуються рестриктивними змінами міокарда. РКМП може бути ідіопатичною, сімейною або розвинулася внаслідок різних системних розладів, зокрема, амілоїдозу, саркоїдозу, гемохроматозу, еозинофілії, карциноїдної хвороби серця, склеродермії та антрациклінової інтоксикації [1].

Класифікація

Існує кілька підходів до класифікації кардіоміопатій загалом та РКМП зокрема. Відповідно до класифікації Американської асоціації серця (АНА) 2006 року виділяють первинні (з переважним ураженням серця) та вторинні кардіоміопатії (при системних захворюваннях із залученням серця). Згідно з даною класифікацією (табл. 1, 2), первинна РКМП належить до змішаної форми первинних кардіоміопатій. Однак деякі захворювання, що проявляються фенотипом РКМП, належать до вторинних кардіоміопатій (амілоїдоз, гемохроматоз, хвороба Фабрі, саркоїдоз, ендоміокардіальний фіброз та гіпереозинофільний синдром, антрациклінова інтоксикація) [2].

Дещо інший підхід використовується в класифікації, розробленій Європейським товариством кардіологів (ESC) у 2008 році. Всі кардіоміопатії поділяються на 5 основних типів: гіпертрофічна, дилатаційна, рестриктивна, аритмогенна правого шлуночка та некласифіковані кардіоміопатії (некомпактний міокард та кардіоміопатія Такоцубо). Кожна кардіоміопатія поділяється на сімейну/генетичну та несімейну/негенетичну (табл. 3, 4) [1].

Етіологія та патофізіологія

Рестриктивна кардіоміопатія – це група різномірних за етіологією та патогенезом захворювань, об'єднаних наявністю загальної патофізіологічної ознаки: порушення діастолічного розслаблення ригідних стінок шлуночків внаслідок поширеного ендоміокардіального фіброзу або інфільтрації стінок шлуночків різними патологічними субстанціями. Це призводить до утруднення діастолічного наповнення шлуночків, порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки та серцевої недостатності (СН) [3].

Первинні РКМП зазвичай мають аутосомно-домінантне успадкування, але також визначається аутосомно-рецесивне, Х-зчеплене і мітохондріальне. Більшість ідентифікованих генів кодує саркомерні або Z-дискові білки, такі як TNNI3 (тропонін I),

Таблиця 1. Первинні кардіоміопатії (АНА, 2006)

Генетичні	Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) Аритмогенна кардіоміопатія або дисплазія правого шлуночка Некомпактний лівий шлуночок («губчастий» міокард) Порушення провідної системи серця (синдром Ленєгра) Глікогенози (PRKAG2-тип та Данон-тип) Мітохондріальні міопатії Порушення функції іонних каналів: • синдром подовженого інтервалу QT • синдром Бругада • катехоламінергічна поліморфна шлуночкова тахікардія • синдром укороченого інтервалу QT • південноазіатський синдром раптової незрозумілої смерті у ві сні
Змішані (генетичні та негенетичні)	Дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) Первинна рестриктивна кардіоміопатія
Набуті	Міокардити (запальна кардіоміопатія) Кардіоміопатія, обумовлена раптовим емоційним стресом (кардіоміопатія Такоцубо) Перипарціальна кардіоміопатія Кардіоміопатія, індукована тахікардією Кардіоміопатія у дітей, матері яких хворі на цукровий діабет 1-го типу

Таблиця 2. Вторинні кардіоміопатії (AHA, 2006)

Інфільтративні захворювання	Амілоїдоз (первинний; сімейний, успадкований за аутосомно-домінантним типом; сенільний; вторинні форми) Хвороба Гоше Синдром Гурлер Синдром Хантера
Хвороби накопичення	Гемохроматоз Хвороба Фабрі Хвороба накопичення глікогену (глікогеноз II типу, хвороба Помпе) Хвороба Німана – Піка
Токсичні ураження	Лікарські засоби, важкі метали, хімічні речовини
Поєднане ураження ендокарда та міокарда	Ендоміокардіальний фіброз Гіпереозинофільний синдром (ендокардит Леффлера)
Запальні (гранулематозні) захворювання	Саркоїдоз
Ендокринні захворювання	Цукровий діабет Гіпертиреоз Гіпотиреоз Гіперпаратиреоз Феохромоцитома Акромегалія
Захворювання з ураженням серця та аномаліями розвитку обличчя	Синдром Нунан Лентигіноз
Нервово-м'язові та/або неврологічні захворювання	Атаксія Фрідрейха М'язова дистрофія Дюшена М'язова дистрофія Емері-Дреїфуса Міотонічна дистрофія Нейрофіброматоз Туберозний склероз
Захворювання, пов'язані з недостатнім харчуванням	Бері-бері (тіамін), пелагра, цинга, дефіцит селену або карнітину, квашіоркор
Аутоімунні захворювання, захворювання сполучної тканини	Системний червоний вовчак Дерматоміозит Ревматоїдний артрит Склеродермія Вузликовий поліартеріїт
Порушення електролітного балансу	
Наслідки протипухлинної терапії	Антрацикліни: доксорубіцин, даунорубіцин Циклофосфамід
Радіоактивне випромінювання	

TNNT2 (тропонін T), MYH7 (бета-міозин важких ланцюгів), ACTC1 (альфа-серцевий актин), TPM1 (альфа-тропоміозин), MYL3 (міозин легких ланцюгів) і MYL2 (міозин регуляторних легких ланцюгів) [4–6]. Гени, які кодують білок Z-диска, включаючи MYPN (міопаладин), TTN (титин) і Bag3 (BCL2-асоційований атаноген), також були ідентифіковані [4, 5, 7, 8]. Цікаво, що зареєстровані факти розвитку фенотипу гіпертрофічної (ГКМП), дилатаційної (ДКМП) та рестриктивної кардіоміопатії при тих самих мутаціях у генах, що кодують білки саркомера та Z-диска [9]. Серед 1226 пацієнтів із сімейною ГКМП (688 сімей) 1,5 % мали фенотип РКМП. Половина пробандів з РКМП мали патогенні мутації MYH7 або TNNI3. У всіх пацієнтів з виявленими мутаціями або спостерігався міофібрилярний безлад (disarray)

за даними біопсії, або вони мали родичів з однозначним діагнозом ГКМП. Примітно, що рестриктивний фенотип був пов'язаний із більш тяжкою симптоматикою, зниженням толерантності до фізичного навантаження та збільшенням ускладнень [10]. Місценс-мутації в десміні (DES) були ідентифіковані в кількох сім'ях з десмін-зв'язаною міопатією, яка може бути представлена РКМП [5]. Транстиретин (TTR) асоційований з амілоїд-зв'язаною РКМП [5]. Виділяють також ідіопатичну форму РКМП, за якої етіологічний фактор встановити не вдалося.

До вторинних або несімейних кардіоміопатій відносять ендоміокардіальний фіброз і гіпереозинофільний синдром (ендокардит Леффлера). Ендокардит Леффлера може розвиватися внаслідок тривалої еозінофілії (до 20–70 %, понад 1500 еозінофілів на 1 мм²) різного генезу протягом понад 6 місяців. Трапляється як ідіопатична форма захворювання (первинна), так і вторинна, пов'язана з алергією, аутоімунними реакціями, паразитарними інвазіями, лейкозом, інфекційним мононуклеозом, новоутвореннями тощо. В основі його патогенезу лежать морфологічно та функціонально неповноцінні «активні» еозінофіли, які концентруються у великих кількостях в ендокарді та субендокардіальних відділах міокарда. Там вони піддаються дегрануляції з виділенням лужних та катіонних білків, що мають токсичну дію на міокард, а також прокоагуляційну дію [11]. Внаслідок пошкодження розвивається фіброз субендокардіальних шарів міокарда, формування тромбів у порожнині шлуночків, іноді у пізніших стадіях розвивається облітерація порожнини шлуночків. Дане захворювання найчастіше трапляється в помірних широтах.

Таблиця 3. Сімейна рестриктивна кардіоміопатія (ESC, 2008)

Сімейна (невідомо мутація гена)
Мутації білків саркомера: тропонін I, легких ланцюгів міозину та ін.
Сімейний амілоїдоз: транстиретин (РКМП + невропатія), аполіпопротеїн (РКМП + нефропатія)
Десмінопатії
Псевдоксантома еластична
Гемохроматоз
Хвороба Фабрі
Хвороби накопичення глікогену

Таблиця 4. Несімейна рестриктивна кардіоміопатія

Амілоїдоз (AL, преальбумін)
Склеродермія
Ендоміокардіальний фіброз Гіпереозинофільний синдром (хвороба Леффлера) Ідіопатичний Хромосомний Лікарсько індукований (серотонін, ерготамін, ртутні агенти, бусульфан)
Карциноїдна хвороба серця
Метастатичний рак
Радіація
Ліки (антрациклін)

Ендоміокардіальний фіброз (ЕМФ) – це захворювання невідомої етіології, яке також характеризується фіброзним переродженням ендокарда та субендокардіальних шарів міокарда. ЕМФ поширений в екваторіальних районах Африки (Уганда та Нігерія), Азії та Південної Америки, де він є однією з провідних причин розвитку серцевої недостатності. Серед етіологічних факторів припускають особливості харчування місцевого населення з підвищеним вмістом серотоніну в їжі та нестачею триптофану при недостатньому вживанні білка, а також хімічних елементів торію та церію у ґрунті у поєднанні з дефіцитом солей магнію [11].

Причинами вторинної РКМП також можуть бути амілоїдоз, гемохроматоз, хвороба Фабрі, саркоїдоз, склеродермія, карциноїдна хвороба серця, метастази в серці, випромінювання та ін. Найчастіше серед них зустрічається амілоїдоз.

Амілоїдоз – це системне захворювання, при якому в різних органах і тканинах відкладається фібрилярний білок амілоїд, що призводить до порушення функції ураженого органа. Виділяють кілька основних типів амілоїдозу:

- первинний (AL-тип, амілоїдоз легких ланцюгів імуноглобуліну);
- сімейний (AF-тип або ATTR) пов'язаний із мутаціями гена транстиретину;
- вторинний (AA-тип), що розвивається на тлі хронічних інфекційних, гнійних або пухлинних захворювань;
- сеньільний (старечий, AS-тип) виявляється в осіб похилого та старечого віку.

Первинний (міелома-пов'язаний, легких ланцюгів імуноглобуліну, AL-тип) – амілоїдоз, при якому внаслідок зміни функції плазматичних клітин невідомого генезу у різних органах випадає амілоїд, представлений фрагментами легких ланцюгів імуноглобуліну. AL-амілоїдоз може розвиватися при множинній мієломній хворобі у 10–15 % випадків. При AL-амілоїдозі найчастіше уражаються серце та нирки. Амілоїд зазвичай відкладається між м'язовими волокнами міокарда та периваскулярно, рідше розташовується у стінках судин, що призводить до атрофії міофібрил. Середня тривалість життя пацієнтів із ураженням серця становить 1 рік від початку прояву СН [12, 13]. Ураження серця трапляється при всіх формах амілоїдозу. На секції міокард пацієнтів з амілоїдозом серця дуже щільний на дотик і погано розтягується, порожнини шлуночків частіше не розширені або розширені незначно, при вираженій амілоїдній інфільтрації міокарда стінки серця потовщені. Амілоїдоз нерідко уражає перикард, клапани та коронарні артерії, трапляється також залучення папілярних м'язів та ендокарда передсердь [14].

Гемохроматоз проявляється системним патологічним відкладанням заліза (гемосидерину) у багатьох органах та тканинах (шкіра, серце, печінка, підшлункова залоза, статеві залози, кістковий мозок). Виділяють первинний сімейний гемохроматоз, пов'язаний із генетично детермінованим дефектом метаболізму заліза з посиленням резорбції заліза у шлунково-кишковому тракті (ШКТ), а також вторинний, що розвивається при порушенні еритропоезу, надмірному споживанні заліза або його парентеральному введенні (часті гемотрансфузії, тривале введення препаратів заліза). Для гемосидерозу харак-

терна тріада симптомів – пігментація шкіри, цироз печінки та цукровий діабет, який важко піддається лікуванню.

Саркоїдоз – хронічне системне гранулематозне захворювання неясної етіології, яке характеризується особливим видом запалення з ураженням внутрішніх органів унаслідок накопичення в них активованих Т-лімфоцитів та макрофагів та утворення специфічних епітеліоїдних гранулом. При цьому уражаються лімфатичні вузли середостіння, шкіра, очі, печінка, серце та інші органи.

Хвороба Фабрі – рідкісне X-зчеплене мультисистемне та мультиорганне захворювання, яке пов'язане з недостатньою активністю ферменту альфа-галактозидази А (α -Gal A) та прогресуючим лізосомальним відкладанням глоботріозилцераміду (GL-3) у клітинах по всьому тілу. Ген, що кодує α -Gal A, локалізується в Xq22-ділянці X-хромосоми, з чим пов'язана велика частота захворювання у чоловіків, які є гомозиготними носіями мутантного гена. Класична форма, що трапляється у чоловіків з ферментативною активністю менше 1 % α -Gal A, зазвичай має свій початок у дитинстві або підлітковому віці з періодичними кризами сильного болю в кінцівках (акропарестезія), появою судинних шкірних змін (ангіокератоми), потових аномалій (ангідроз, гіпогідроз), характерні помутніння рогівки у вигляді «завитка» або «сигаретного диму», помутніння кришталика у вигляді «катаракти Фабрі» та протеїнурія. Поступове погіршення функції нирок до кінцевої стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) зазвичай спостерігається у чоловіків на третьому – п'ятому десятилітті життя. У середньому віці у більшості чоловіків, які успішно лікувалися від ХХН, розвиваються серцеві та/або серцево-судинні захворювання (у тому числі незрозумілі інсульти), які є однією з основних причин захворюваності та смертності. У гетерозиготних жінок зазвичай більш м'які симптоми в пізнішому віці, ніж у чоловіків. Рідко вони можуть бути відносно безсимптомними протягом усього життя або можуть мати такі ж серйозні симптоми, як у чоловіків із класичним фенотипом. Хвороба Фабрі може проявлятися ізольованим ураженням серця з прогресуючою концентричною гіпертрофією міокарда лівого шлуночка та розвитком діастолічної дисфункції. Нерідко гіпертрофія може мати асиметричний характер, що ускладнює проведення диференційної діагностики з ГКМП [14–16].

РКМП може вражати обидва шлуночки, хоча зазвичай преваляють ознаки застою крові по великому колу кровообігу [17]. Заповнення лівого шлуночка в діастолу відбувається переважно у фазі повільного наповнення, частка якої становить близько 50–60 %. Частки фаз швидкого наповнення та систоли передсердь дорівнюють 25–30 % і 15–20 % відповідно. Порушення діастолічної функції спостерігаються за різних типів ураження міокарда. Найбільш виражені вони при гіпертрофії міокарда різного генезу та рестриктивних ураженнях серцевого м'яза. Для останніх характерно підвищення жорсткості або зниження податливості (compliance) стінки шлуночків, що виникає внаслідок фіброзу ендокарда або міокарда різної етіології (ендоміокардіальний фіброз, системна склеродермія) та інфільтративних захворювань (амілоїдоз, спадковий гемохроматоз, пухлини) [18].

Збільшення ригідності стінок шлуночків гемодинамічно супроводжується синдромом рестрикції, різким збільшенням діастолічного тиску в шлуночках, що значно ускладнює їхнє наповнення. Для підтримки адекватного ударного об'єму крові необхідне значне збільшення тиску наповнення та кінцево-діастолічного тиску в шлуночках. Це призводить до підвищення навантаження на передсердя, їх систолічного перевантаження та підвищення внутрішньопередсердного тиску. Ретроградно підвищується тиск у венозному відділі малого кола кровообігу (МКК), а потім (хоч і меншою мірою) – в артеріальному відділі МКК. Легенева гіпертензія може досягати 45–50 мм рт. ст., проте виражена прекапілярна легенева гіпертензія не характерна для РКМП [11]. Водночас у великому колі кровообігу виявляється артеріальна гіпотензія систоли, обумовлена синдромом малого серцевого викиду. Зниження ударного об'єму крові пов'язане із зменшенням діастолічного наповнення шлуночків при збереженій скорочувальній здатності міокарда шлуночків, про що свідчать нормальні величини кінцевого діастолічного об'єму та збережена фракція викиду (понад 50 %). Дефект діастолічної релаксаційної недостатності шлуночків та систолічної недостатності передсердь. Синдром малого серцевого викиду значно посилюється при фізичному навантаженні, що проявляється у нездатності серця адекватно збільшувати хвилинний об'єм кровообігу [3].

Клінічна картина

У пацієнтів з РКМП часто є виражені симптоми СН. Порушення в шляхах венозного припливу до обох шлуночків супроводжується застоєм крові в малому колі та більшою мірою – у великому колі кровообігу. Зазвичай хворі скаржаться на прогресуюче наростання задишки, зниження толерантності до фізичного навантаження, стомлюваність і слабкість при найменшому навантаженні, іноді пароксизмальну нічну задишку. Втома та слабкість є результатом зниження серцевого викиду, що посилюється під час збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) при навантаженні. Пацієнти можуть мати асцит, виражені периферичні набряки, збільшення печінки.

Пацієнтів може турбувати стенокардія, яка відзначається, перш за все, при амілоїдозі, можливо через здавлення зміненим міокардом малих судин або ураження коронарних артерій. Пацієнти можуть скаржитися на серцебиття, часто через фібриляцію передсердь (ФП), що характерно для ідіопатичної РКМП. Хворі схильні до тромбоемболічних ускладнень у МКК та БКК, джерелом яких є тромби у шлуночках (при ендоміокардіальному фіброзі, гіпереозинофілії) та передсердях (при ФП). Також можуть спостерігатися синкопальні стани, пов'язані з брадіаритміями (АВ-блокади, синдром слабкості синусового вузла).

Необхідно провести ретельне загальне фізичне обстеження для пошуку позасерцевих проявів системного захворювання, яке може спричинити вторинну РКМП (наприклад, гемохроматоз, амілоїдоз, саркоїдоз або склеродермію). Легка поява гематом, періорбітальна пурпура, макроглюсія та інші систем-

ні зміни, такі як синдром карпального каналу, можуть настановити на думку про амілоїдоз. Бронзовий або сірий відтінок шкіри дозволить запідозрити гемохроматоз. При системній склеродермії спостерігатимуться характерні зміни шкіри у вигляді ущільнення, щільного набряку, гіперпигментації, також спостерігається тугорухливість суглобів з розвитком контрактур та синдром Рейно. При виявленні ангіокератом у навколопупкової ділянці необхідне виключення хвороби Фабрі.

При огляді пацієнтів спостерігається акроціаноз, набухання шийних вен, які можуть спадати на вдиху. Пульс слабкого наповнення, часто зниження артеріального тиску систоли (САД). У хворих на амілоїдоз може спостерігатися ортостатична артеріальна гіпотензія, пов'язана як з синдромом малого викиду, так і з системним ураженням судин, можливо – амілоїдним ураженням надниркових залоз [3]. При аускультатії серця I та II тони або не змінені, або може бути акцент II тону на легеневій артерії. Може вислуховуватись ритм тричленного протодіастолічного галопу, проте він рідко буває при амілоїдозі. Також можуть вислуховуватися шуми мітральної та трикуспідальної недостатності, проте вони слабко виражені, оскільки ураження клапанів мають вторинний характер та гемодинамічно незначні.

Діагностика

Лабораторні дослідження

Повний клінічний аналіз крові допомагає встановити стійку гіпереозинофілію. Концентрація заліза та рівень феритину у сироватці крові підвищуються при гемохроматозі. При амілоїдозі може відзначатися збільшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), диспротеїнемія у вигляді гіпоальбумінемії та підвищення α_2 - та γ -глобулінових фракцій. У клінічному аналізі сечі виявляється виражена протеїнурія. Також повинна проводитися оцінка рівня натрійуретичного сироваткового пептиду (BNP). Дані свідчать про те, що рівень BNP у сироватці майже нормальний у пацієнтів із констриктивним перикардитом та значно підвищений у пацієнтів з РКМП, незважаючи на майже ідентичні клінічні та гемодинамічні прояви [19]. При підозрі на хворобу Фабрі необхідне проведення дослідження крові на активність ферменту α -галактозидази А.

Електрокардіографія (ЕКГ)

Зміни на ЕКГ можуть змінюватися в залежності від виду РКМП, але часто мають схожий характер. Для первинної РКМП характерна тахікардія, часто може спостерігатися пароксизмальна або постійна фібриляція передсердь. Шлуночкові комплекси часто низьковольтні, а передсердя навпаки – гіпертрофовані та перевантажені. Спостерігаються різні порушення внутрішньошлуночкової провідності у вигляді неповної та повної блокади ніжок пучка Гіса. Часто спостерігаються неспецифічні зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу у вигляді депресії сегмента ST та інверсії зубця T. Для амілоїдозу також характерна низьковольтна ЕКГ, що є невідповідною з вираженою гіпертрофією стінок за даними ЕхоКГ, яка характерна для інфільтрації міокарда амілоїдом (рис. 1). Можуть визначатися псевдоінфарктні зміни у вигляді патологічного зубця Q. У хворих

на амілоїдоз може виявлятися синдром слабкості синусового вузла, АВ-блокади, пов'язані з відкладанням амілоїду в синусовому АВ-вузлі, фібриляція передсердь, часті шлуночкові порушення ритму, що підвищує ризик розвитку раптової серцевої смерті.

Рентгенографія органів грудної клітки

Розміри шлуночків, як правило, не збільшені, проте спостерігається збільшення передсердь. При амілоїдозі може спостерігатися невелике збільшення серцевої тіні за рахунок наявності рідини в перикарді. Проте ознак кальцинації перикарда немає (як при констриктивному перикардиті). Легеневий малюнок може бути посилено за рахунок венозного застою. При ендокардиті Леффлера у легенях можуть спостерігатися еозинофільні інфільтрати. При саркоїдозі визначається дрібно-осередкове дисеміноване ураження легень, двостороннє симетричне збільшення внутрішньогрудних лімфовузлів.

Ехокардіографія

Двовимірною ехокардіографією (ЕхоКГ) показує недилатований, негіпертрофований лівий шлуночок, що нормально скорочується, та виражену дилатацію обох передсердь (рис. 2).

Тим не менш, амілоїдоз та хвороби накопичення глікогену зазвичай проявляються дифузним потовщенням стінок лівого шлуночка. Для амілоїдозу характерна наявність гранульозного, потовщеного, інфільтрованого та гіпертрофованого міокарда обох шлуночків різної ехогенності, генералізоване потовщення стулок клапанів без помітного обмеження їхньої рухливості, наявність рідини в порожнині перикарда (рис. 3, 4) [20]. Систолічна функція зазвичай не порушена, проте при прогресуванні захворювання може спостерігатися зниження скоротливості міокарда.

Розмір порожнини шлуночків може бути нормальним чи зменшеним. При фібропластичному ендокардиті, а також при ендоміокардіальному фіброзі характерно виявлення високоехогенного ендокарда з неоднорідними включеннями, наявність внутрішньопорожнинних тромбів, часто фіксованих в ділянці верхівки, і може спостерігатися облітерація порожнини (рис. 5). Також може спостерігатися мітральна та трикуспідальна регургітація.

Доплерівська ехокардіографія показує особливості обмеження діастолічного наповнення. На ранніх стадіях захворю-

вання відбувається зниження амплітуди Е-хвилі, збільшення А-хвилі, зменшення Е/А співвідношення, збільшення часу уповільнення потоку до ранньої діастолі (DT) та часу ізоволюмічного розслаблення лівого шлуночка (IVRT) – гіпертрофічний тип порушення діастолі. У заданих стадіях відбувається псевдонормалізація всіх раніше змінених параметрів – збільшується амплітуда хвилі Е, скорочується DT (менше 150 мс) і IVRT, знижується передсердне наповнення (пік А), що призводить до високого співвідношення Е/А – більше 2,0 (рестриктивний тип порушення діастолі) (рис. 6) [2].

У діагностиці амілоїдозу серця допомагає також спекл-трекінг ехокардіографія. При серцевому амілоїдозі типова ехокардіографічна картина аномальної глобальної позадвожньої деформації з аномальною базальною функцією і збереженою апікальною функцією. Ця картина може бути ключем до діагностики, коли інші ехокардіографічні дані є незначними або відсутні (рис. 7) [12].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ)

У випадках, коли ехокардіографічне дослідження є недостатньо інформативним, застосовується МРТ серця з гадолінієм. МРТ використовується з метою оцінки поширеності інтерстиціального фіброзу, аномальної структури тканини міокарда при інфільтративних захворюваннях. Також МРТ допомагає побачити ущільнення перикарда при констриктивному перикардиті для диференційної діагностики захворювання з РКМП. Метод МРТ часто надає додаткову діагностичну інформацію у виявленні ендоміокардіального фіброзу та ендокардиту Леффлера, оскільки допомагає виявити субендокардіальний фіброз та має більшу чутливість при виявленні тромбів у шлуночках. МРТ дуже інформативне для встановлення наявності та визначення тяжкості інфільтрації амілоїдом. Серцевий амілоїдоз асоційований з коротким субендокардіальним часом T1 та відмінною картиною дифузного, переважно субендокардіального та середньо-міокардіального уповільненого пізнього посилення гадолінію. Радіотрейсер 99mTc-пірофосфат локалізує депозити TTR-амілоїду в серці та допомагає розрізняти форми AL та TTR-амілоїдозу серця. МРТ має високу точність діагностики навантаження міокарда залізом. Відкладання заліза в міокарді призводить до зниження часу T2 зі зменшенням сигналів міокарда на T2

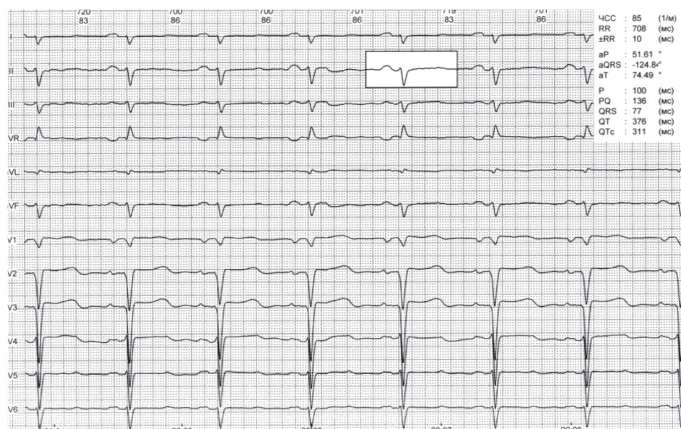


Рис. 1. ЕКГ двох хворих із верифікованим амілоїдозом

зважених зображеннях. Час T2 <20 мс пов'язаний зі зниженою функцією лівого шлуночка. МРТ як метод діагностики залучення серця до патологічного процесу при гемосидерозі більш інформативний, ніж визначення феритину у сироватці крові [21].

Біопсія

Біопсія міокарда, отримана з правого або лівого шлуночка, інформативна в деяких випадках щодо наявності ендокардіального або міокардіального захворювання. Зростання досвіду у проведенні цієї методики дозволяє діагностувати захворювання з рестриктивною гемодинамікою, коли неінвазивні дослідження не змогли встановити чіткий діагноз.

Амілоїдоз демонструє яблучно-зелене променезаломлення, яке при фарбуванні конго червоним проглядається під поляризаційним мікроскопом. Пряма ендоміокардіальна біопсія може досягати майже 100 % чутливості, якщо під час процедури біопсії отримуються щонайменше 4 зразки. Імуногістохімічне фарбування з використанням специфічних антитіл може розрізнати типи амілоїдозу. Однак мас-спектрометрія перевищує імуногістохімію при ідентифікації амілоїдного типу з чутливістю та специфічністю понад 98 %. Тонкогольова аспірація черевного жиру легша і безпечніша, ніж біопсія міокарда для визначення амілоїдозу (рис. 8). Підтвердження діагнозу AL амілоїдозу потребує пошуку дисплазії плазматичних клітин. Для виявлення саркоїдозу проводиться біопсія печінки, лімфовузлів, трахеобронхіальна біопсія легень та ендоміокардіальна біопсія з метою виявлення специфічних гранул.

Біопсія печінки проводиться для діагностики гемохроматозу.

Диференційна діагностика

Рестриктивну кардіоміопатію необхідно диференціювати в першу чергу з констриктивним перикардитом (КП), а також з

іншими кардіоміопатіями, особливо з гіпертрофічною, враховуючи схожу ехокардіографічну картину при інфільтративних захворюваннях та хворобах накопичення та схожі зміни діастолічної функції міокарда.

При проведенні диференційної діагностики РКМП із констриктивним перикардитом слід враховувати анамнез захворювання – це може бути перикардит, серцева хірургія, травма, променева терапія, при РКМП може бути вказівка на системне захворювання. Під час огляду у хворих на КП відзначається «парадоксальний пульс», при аускультатії серця вислуховується ранній III тон «перикардіальний стукіт» (високочастотний звук), у хворих на РКМП – пізній III тон, низькочастотний тричленний ритм, іноді вислуховується IV тон. При РКМП може вислуховуватись шум мітральної або трикуспідальної регургітації, при КП він зазвичай відсутній. На рентгенограмі грудної клітки при КП визначається кальцинація перикарда в 20–30 % випадків, розміри передсердь та шлуночків нормальні, при РКМП – дилатація передсердь та зазвичай нормальні шлуночки. Під час ЕхоКС при КП визначаються нормальний розмір передсердя та шлуночків, потовщення перикарда. При доплерівському дослідженні трансмітрального потоку визначаються респіраторні зміни при КП (зниження пікового трансмітрального потоку під час вдиху), також спостерігається вирівнювання тиску наповнення лівого та правого шлуночків, при РКМП відзначається збільшення тиску наповнення лівого шлуночка. На МРТ серця при КП визначається потовщення перикарда [21, 22]. У спірних випадках проводиться біопсія міокарда, яка виявляє відсутність структурних змін міокарда при КП. Також було визначено, що у хворих на РКМП рівень NT pro BNP значно підвищений, на відміну від хворих на КП [23].

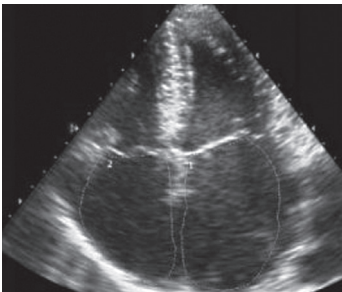


Рис. 2. Дані ЕхоКГ при рестриктивній кардіоміопатії

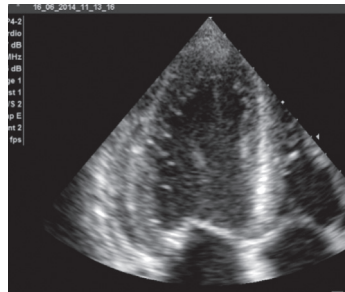


Рис. 3. Дані ЕхоКГ при амілоїдозі

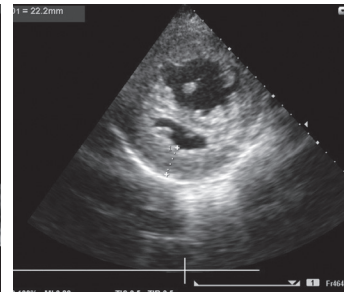


Рис. 4. Дані ЕхоКГ при саркоїдозі

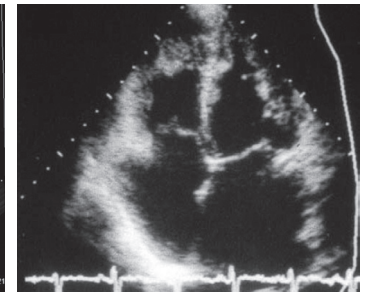


Рис. 5. Дані ЕхоКГ при ендоміокардіальному фіброзі

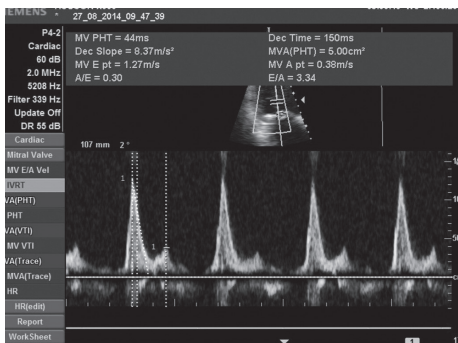


Рис. 6. Дані доплер ЕхоКГ при рестриктивному типі порушення діастолі

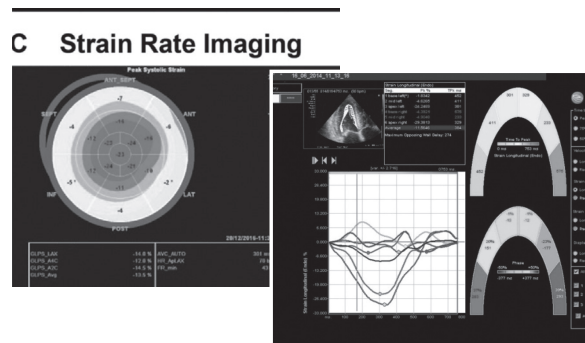


Рис. 7. Спекл-трекінг ЕхоКГ при амілоїдозі

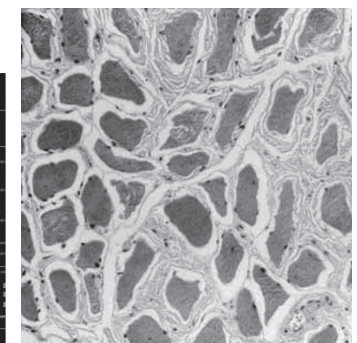


Рис. 8. Відкладання амілоїду в міокарді

При проведенні диференційної діагностики з ГКМП на користь ГКМП свідчить відсутність або слабке вираження симптомів правшлуночкової недостатності (за винятком кінцевої стадії захворювання), а також часті скарги хворих на стенокардію та синкопальні стани. На ЕКГ та ЕхоКГ у хворих на ГКМП визначається виражена гіпертрофія лівого шлуночка [11]. На відміну від ГКМП у хворих з амілоїдозом серця буде невідповідність картини гіпертрофії на ЕхоКГ з низьковольтними шлуночковими комплексами на ЕКГ, також при амілоїдозі гіпертрофія частіше має симетричний характер з частим залученням правого шлуночка, а при ГКМП гіпертрофія частіше асиметрична з переважним ураженням міжшлуночкової перетинки і частим формуванням обструкції виносного тракту лівого шлуночка. Також, як правило, при ГКМП відсутні системні прояви (ураження нирок, печінки та ін.).

Лікування та прогноз

Лікування захворювання багато в чому залежить від форми РКМП. Наприклад, кортикостероїди застосовуються для лікування саркоїдозу і на ранніх стадіях ендокардиту Лефлера, ендокардектомія – при ендоміокардіальному фіброзі та на пізніх стадіях ендокардиту Лефлера, флеботомія та комплексне лікування застосовуються для лікування гемохроматозу, хіміотерапія для амілоїдозу.

Мета лікування РКМП полягає у зменшенні симптомів за рахунок зниження підвищеного тиску наповнення без значного зниження серцевого викиду. В основному застосовується терапія діастолічної СН. Блокатори β -адренорецепторів та кардіоселективні блокатори кальцієвих каналів (наприклад, верапаміл, ділтіазем) можуть бути ефективними, збільшуючи час заповнення лівого шлуночка, покращуючи релаксацію шлуночків та зменшуючи компенсаторну симпатичну стимуляцію. Також застосовуються невеликі дози інгібіторів АПФ, оскільки існує ризик гіпотензії. Крім того, низькі дози діуретиків знижують переднавантаження та можуть покращувати стан пацієнтів. З метою запобігання гіпотензії слід розпочинати прийом діуретиків з малих доз, тому що пацієнти часто надзвичайно чутливі до змін обсягу лівого шлуночка та можуть відреагувати зниженням серцевого викиду. Пацієнти з фібриляцією передсердь, а також за наявності внутрішньосерцевих тромбів, повинні отримувати антикоагулянти. У пацієнтів з фібриляцією передсердь ЧСС має контролюватись адекватно. Зменшення вкладу передсердь у шлуночкове наповнення може погіршити існуючу діастолічну дисфункцію, а швидка відповідь шлуночків може ще більше ускладнити діастолічне наповнення. Тому важливо підтримувати синусовий ритм із застосуванням аміодарону та блокаторів β -адренорецепторів.

Дигоксин слід використовувати з обережністю тільки при фібриляції передсердь, оскільки він потенційно аритмогенний, особливо у пацієнтів з амілоїдозом (дигоксин вступає у взаємодію з амілоїдом).

У пацієнтів з ідіопатичною РКМП може бути фіброз синусового та атріовентрикулярного вузлів, що призводить до повної поперечної блокади серця і, отже, потребує постійної кардіостимуляції. При спробі кардіоверсії для лікування фібриляції передсердь, особливо у пацієнтів з амілоїдозом, аномальний

синусовий вузол може стати неефективним водієм ритму. Пацієнти з дисфункцією синусового вузла та/або прогресуючим порушенням провідності також потребують лікування з імплантацією кардіостимулятора.

У тяжких випадках може бути розглянута трансплантація серця у пацієнтів з тяжкою рефрактерною СН при ідіопатичній або сімейній РКМП, а також при амілоїдозі серця без залучення інших органів (у поєднанні з постопераційною хіміотерапією з метою пригнічення утворення нового амілоїду). При гемосидерозі може бути проведена трансплантація серця разом із печінкою.

Прогноз РКМП, навіть за умови застосування специфічної терапії окремих форм, зазвичай є несприятливим.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases / P. Elliott, B. Andersson, E. Arbustini [et al.] // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 270–276.
2. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies / B. J. Maron, J. A. Towbin, G. Thiene [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 1807–1816.
3. Мутафьян О. А. Кардиомиопатии у детей и подростков / О. А. Мутафьян. – СПб. : Издательство Диалект, 2003. – 272 с.
4. Towbin J. A. Inherited Cardiomyopathies / J. A. Towbin // Circ. J. – 2014. – Vol. 78 (10). – P. 2347–2356.
5. Sen-Chowdhry S. Genetics of restrictive cardiomyopathy / S. Sen-Chowdhry, P. Syrris, W. J. McKenna // Heart Fail Clin. – 2010. – Vol. 6. – P. 179–186.
6. Furthering the link between the sarcomere and primary cardiomyopathies: restrictive cardiomyopathy associated with multiple mutations in genes previously associated with hypertrophic or dilated cardiomyopathy / C. Caleshu, R. Sakhuja, R. L. Nussbaum [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. – 2011. – Vol. 155A. – P. 2229–2235.
7. Inherited cardiomyopathies: molecular genetics and clinical genetic testing in the postgenomic era / P. Teekakirikul, M. A. Kelly, H. L. Rehm [et al.] // J. Mol. Diagn. – 2013. – Vol. 15. – P. 158–167.
8. 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) / M. J. Ackerman, S. G. Priori, S. Willems [et al.] // Heart Rhythm. – 2011. – Vol. 8. – P. 1308–1339.
9. Genetic Cardiomyopathies / Burke [et al.] // JACC. – 2016. – Vol. 68, №25. – P. 2871–2886.
10. Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype / T. Kubo, J. R. Gimeno, A. Bahl [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 2419–2426.
11. Амосова Е. Н. Кардиомиопатии / Е. Н. Амосова. – К. : Книга плюс, 1999. – 421 с.
12. Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response / M. Grogan et al. // Heart. – 2017. – Vol. 103. – P. 1065–1072.
13. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2014 update on diagnosis, prognosis, and treatment / Gertz M.A. // Am. J. Hematol. – 2014. – Vol. 89. – P. 1133–1140.
14. The right ventricle in Fabry disease / C. Kampmann, F. A. Baehner, C. Whybra [et al.] // Acta Paediatr. Suppl. – 2005. – Vol. 94. – P. 15–18.
15. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization / M. Pieroni, C. Chimenti, F. De Cobelli [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 1663–1671.
16. Clinical and genetic predictors of major cardiac events in patients with Anderson-Fabry Disease / V. Patel, C. O'Mahony, D. Hughes [et al.] // 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. Кардиомиопатии и миокардиты / В. С. Моисеев, Г. К. Киякбаев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 352 с.

19. The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy / F. S. Laya, D. Arab, D. Joyal [et al.] // 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.
21. Garcia M.J. Constrictive Pericarditis Versus Restrictive Cardiomyopathy? / M. J. Garcia // J. Am. Coll. Cardiol. – 2016. – Vol. 67. – P. 2061–2076.
22. Hancock E. W. Differential diagnosis of restrictive cardiomyopathy and constrictive pericarditis / E. W. Hancock // 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.

Summary

Restrictive cardiomyopathy

O. A. Butko, K. Yu. Kinoshenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

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

Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 3/2025

Фах: кардіологія

Модератор: кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

Термін відправлення відповідей: протягом одного місяця з дати отримання журналу

Надсилати лише оригінали тестів

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗІНА

Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ _____
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) _____

3. Професійні дані

Спеціальність _____ Звання _____ Посада _____

Останнє удосконалення (вид) _____ Останнє удосконалення (років) _____

4. Місце роботи

Повна назва закладу _____

Повна адреса закладу _____

Відомча належність (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. _____

5. Домашня адреса

Індекс _____ Область _____ Район _____ Місто _____

Вулиця _____ Будинок _____ Корпус _____ Квартира _____

6. Контактні телефони

Домашній _____ Робочий _____ Мобільний _____

7. E-mail _____

Особистий підпис _____

Я, _____ (П.І.Б.), даю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети

_____ Ваш підпис

Правила відповідей на тести:

Позначаєте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).
2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».
3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.

Тестові питання для самоконтролю

- 1. Тип дисфункції міокарда, що спостерігається при рестриктивній кардіоміопатії (РКМП):**
 - а) систолічна;
 - б) діастолічна.
- 2. Що лежить в основі патогенезу ендокардиту Леффлера:**
 - а) відкладання заліза;
 - б) відкладання амілоїду;
 - в) тривала гіперезинофілія.
- 3. Де поширений ендоміокардіальний фіброз:**
 - а) у помірних широтах;
 - б) у екваторіальних районах;
 - в) у північних широтах.
- 4. Де в міокарді відкладається амілоїд:**
 - а) в інтерстиції;
 - б) усередині міофібрил;
 - в) периваскулярно.
- 5. У кого частіше розвивається хвороба Фабрі:**
 - а) у жінок;
 - б) у чоловіків;
 - в) однаково часто в чоловіків та жінок.
- 6. Ознаки застою при РКМП найчастіше бувають:**
 - а) у малому колі кровообігу;
 - б) у великому колі кровообігу;
 - в) немає ознак застою.
- 7. Для амілоїдозу характерно:**
 - а) тяжка артеріальна гіпертензія;
 - б) м'яка артеріальна гіпертензія;
 - в) ортостатична гіпотензія.
- 8. За даними ЕКГ для амілоїдозу не характерно:**
 - а) низьковольтна ЕКГ;
 - б) виражена гіпертрофія міокарда лівого шлуночка;
 - в) ознаки навантаження лівого та правого передсердь.
- 9. При рестриктивному типі порушення діастолі співвідношення Е/А:**
 - а) менше 1,0;
 - б) 1,0–2,0;
 - в) понад 2,0.
- 10. Специфічні зміни, які можуть спостерігатися на ЕхоКГ при ендоміокардіальному фіброзі:**
 - а) зернистість міокарда;
 - б) облітерація порожнини шлуночка;
 - в) асиметрична гіпертрофія міжшлуночкової перегородки.
- 11. Неінвазивний метод дослідження, найбільш інформативний для виявлення міокардіального фіброзу:**
 - а) спекл-трекінг ЕхоКГ;
 - б) біопсія міокарда;
 - в) МРТ серця.