

Альманах-2014: кардіоміопатії *

O.P. Guttman¹, S.A. Mohiddin², P.M. Elliott¹

¹ *Inherited Cardiac Diseases Unit, The Heart Hospital, University College London, Лондон, Сполучене Королівство*

² *Department of Cardiology, The London Chest Hospital, Лондон, Сполучене Королівство*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: кардіоміопатія, гіпертрофічна, дилатаційна, діагностика, лікування, раптова серцева смерть, виживання

Кардіоміопатії – захворювання міокарда, виникнення яких не може бути пояснене порушенням гемодинаміки або ураженням вінцевих артерій. Вони представлені низкою морфологічних (структурних) та функціональних фенотипів, в основі яких можуть лежати генетичні та негенетичні механізми. Провідні теми публікацій 2012–2013 рр. подібні до таких, які були висвітлені в Альманасі-2011¹, а саме: використання (та інтерпретація) генетичного тестування, розробка та впровадження новітніх неінвазивних методів візуалізації, а також використання сироваткових біомаркерів для діагностики та прогнозування. Важливою інновацією, порівняно з даними останнього альманаху, є розробка більш сучасних, удосконалених моделей прогнозування несприятливих клінічних подій.

Гіпертрофічна кардіоміопатія

Візуалізація і біомаркери, що циркулюють

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) трапляється у 1 з 500 пацієнтів, і у більшості випадків є природженим, аутосомно-домінантним захворюванням, в основі якого лежать мутації генів білків серцевого саркомеру. ГКМП асоціюється з підвищеним ризиком раптової серцевої смерті (РСС), прогресування дисфункції шлуночків та інсульту (рис. 1) [23, 39, 65].

Такі методи, як електро- та ехокардіографія, залишаються основними для діагностики та контролю лікування ГКМП, однак магнітно-резонансна візуалізація серця (МРВС) підвищує точність її діагностики та надає додаткову фенотип-

ну інформацію в пацієнтів з верифікованим діагнозом (рис. 2) [27, 83, 88, 89].

Наприклад, в одному з досліджень МРВС дозволила ідентифікувати гіпертрофію серед близько 10 % носіїв мутації саркомеру, які, за даними ехокардіографії, мали нормальну товщину стінки міокарда [98]. Новітні можливості МРВС, зокрема T1-картування, дозволяють кількісно оцінити позаклітинний об'єм (ПКО) міокарда (що є сурогатним показником інтерстиційного фіброзу) [88]; в одному з досліджень показано, що зростання ПКО спостерігали в осіб з мутаціями саркомеру, проте за відсутності гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) [44]. Ці результати свідчать про те, що вибіркоче проведення МРВС може бути доцільним для сімейного скринінгу, особливо за наявності інших ознак ГКМП, зокрема змін на ЕКГ.

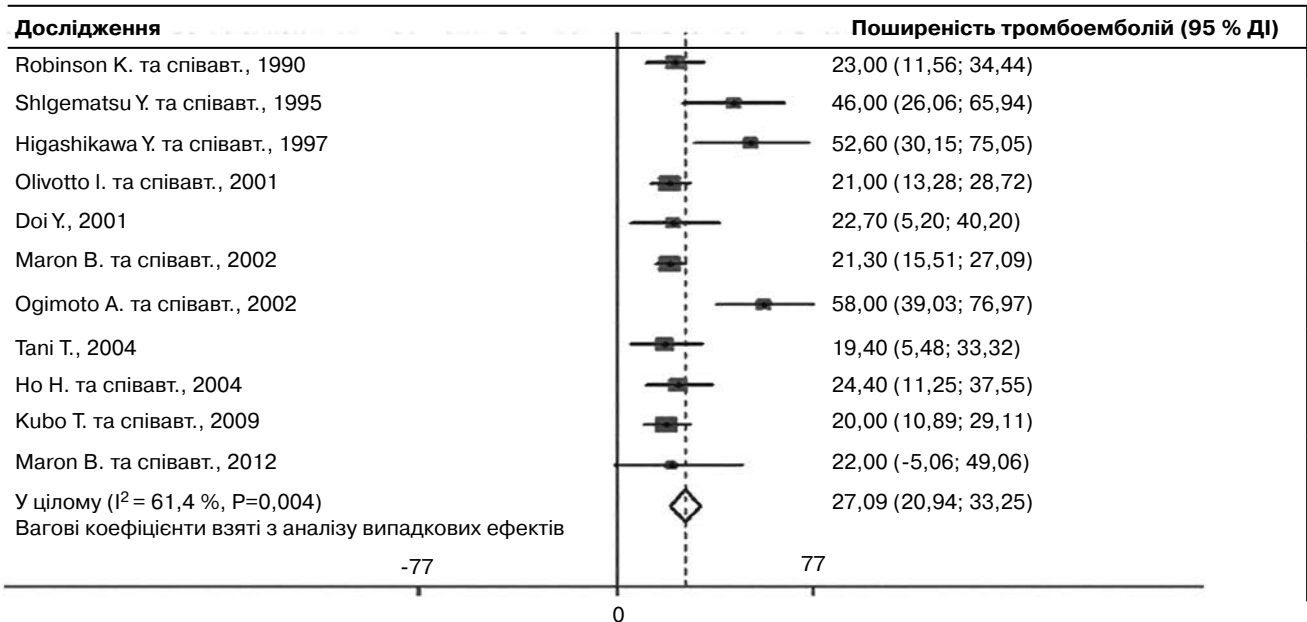
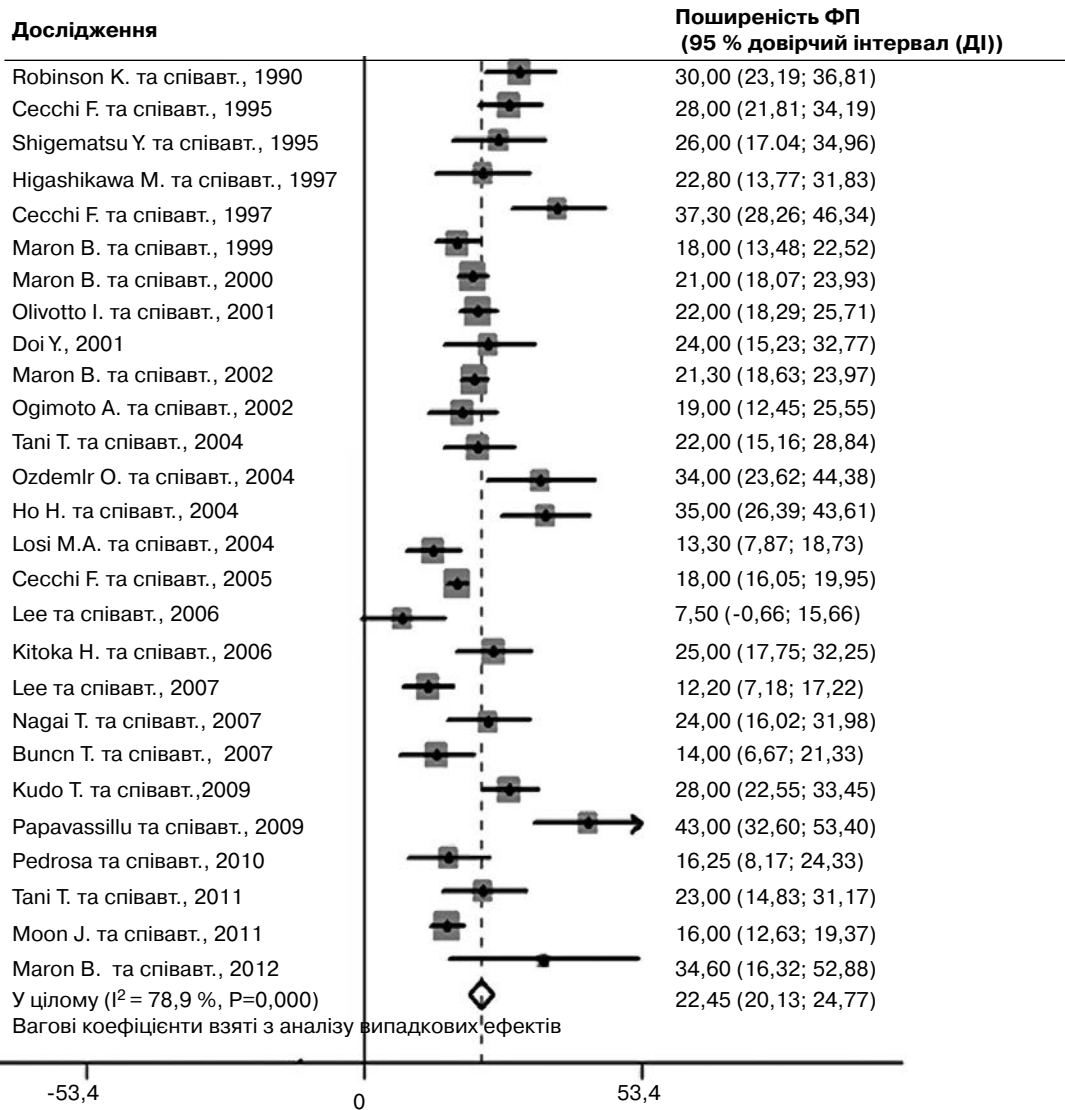
Клінічне значення рубцевої тканини міокарда, яка виявляється за допомогою підсиленої гадолінієм МРВС, є предметом постійних дискусій у літературі. Наявні на сьогодні дані свідчать про зв'язок між пізнім підсиленням гадолінієм (ППГ), що вказує на макроскопічні вогнища рубцевої тканини міокарда, і серцево-судинною смертністю, смертю внаслідок серцевої недостатності (СН) та смертністю від усіх причин, проте демонструють лише тенденцію до підвищення ризику РСС [35, 36]. ПКО, визначений за допомогою МРВС, корелює з концентраціями N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) та сироваткових біомаркерів синтезу колагену, що доводить значущість фіброзу міокарда на ранніх стадіях розвитку захворювання [44].

Міхалев Кирило Олексійович, к. мед. н., ст. наук. співр.
01014, м. Київ, вул. Верхня, 5. Тел. +380 (44) 254-68-10

* Heart. – 2014. – Vol. 100. – P. 756–764.

¹ Elliott P.M., Mohiddin S.A. Almanac 2011: Cardiomyopathies. The National Society Journals Present Selected Research That Has Driven Recent Advances in Clinical Cardiology // Acta Inform. Med. – 2011. – Vol. 19 (4). – P. 235–240.

Рис. 1. Поширеність фібриляції передсердь та тромбоемболій. O. Guttman та співавтори [39] дослідили популяцію, що охоплювала 7381 пацієнта з ГКМП. У результаті метааналізу визначено загальну поширеність фібриляції передсердь, яка становила 22,45 %. Графік метааналізу випадкових ефектів («форест-графік») показує поширеність ФП у кожному конкретному дослідженні, а також загальну (об'єднану, узагальнену) поширеність. Гетерогенність між дослідженнями вивчали за допомогою статистики I^2 ($I^2=78,9$ %, $P<0,001$). Загальна поширеність тромбоемболій становила 27,09 %. Графік метааналізу випадкових ефектів показує поширеність тромбоемболій у кожному конкретному дослідженні, а також загальну (об'єднану) їх поширеність у пацієнтів з ГКМП та ФП. Гетерогенність між дослідженнями становила $I^2=61,4$ % ($P<0,01$).



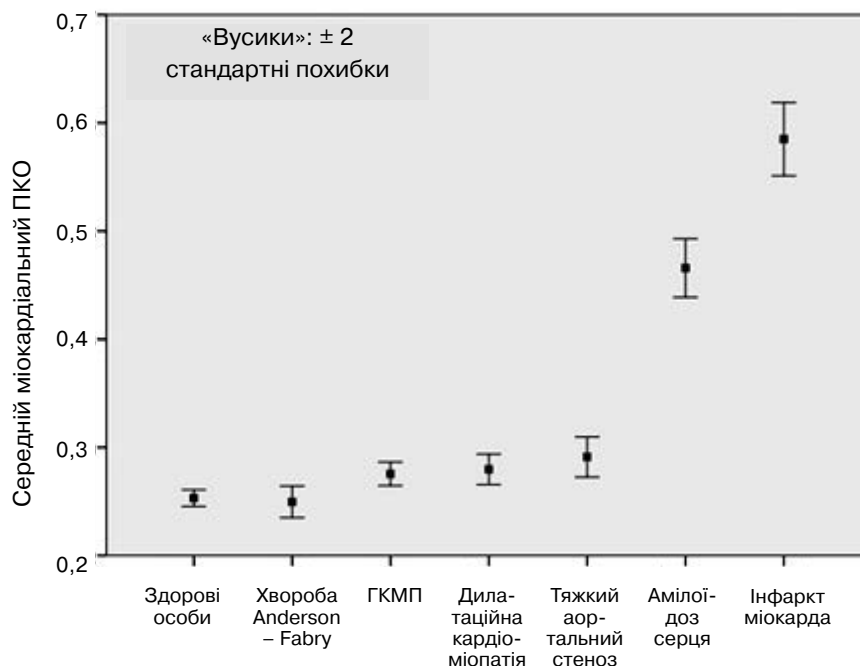


Рис. 2. Позаклітинний об'єм (ПКО) міокарда в нормі і при патології: порівняння між групами демонструє варіабельність залежно від захворювання. D. Sado та співавтори [88] дослідили значущість міокардіального ПКО як клінічного біомаркера в нормі і за низки серцево-судинних захворювань. Дані представлено як середнє ± 2 стандартні похибки.

У численних публікаціях висвітлено результати досліджень біомаркерів як інструментів діагностики і прогнозування, зокрема несприятливих наслідків у пацієнтів із СН [103]. У дослідженні за участю 772 пацієнтів з ГКМП, рівень мозкового натрійуретичного пептиду був незалежним предиктором захворюваності та смертності [32]. В іншому дослідженні за участю 183 стабільних амбулаторних пацієнтів показано, що рівень у плазмі крові NT-proBNP був предиктором подій, асоційованих із СН [19]; крім того, NT-proBNP був предиктором виникнення СН та смерті, асоційованої з трансплантатом, проте не раптової смерті або невиправданих розрядів імплантованого кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) [14]. У більш новому дослідженні за участю 183 пацієнтів виявлено, що підвищення концентрації високочутливого серцевого тропоніну Т є предиктором несприятливих подій при ГКМП [55].

Стратегії ведення пацієнтів

На теперішній час ведення пацієнтів з ГКМП передбачає, в першу чергу, профілактику РСС та інсульту, полегшення резистентних до медикаментозної терапії симптомів, асоційованих з обструкцією виносного тракту ЛШ (ОВТЛШ), а

також тих, що погіршують якість життя і пов'язані з систолічною або діастолічною дисфункцією. З моменту написання останнього Альманаху прогрес у лікуванні ГКМП відбувся незначний, при цьому було показано, що раннє профілактичне застосування β -адреноблокаторів у фізично активних пацієнтів (із СН I або II функціонального класу за NYHA) з можливим провокуванням ОВТЛШ – це ефективний засіб зменшення градієнтів у виносному тракті під час фізіологічних фізичних навантажень [76]. В іншому дослідженні підтверджено додатковий позитивний ефект дизопіраміду в лікуванні пацієнтів із симптомами, резистентними до початкової терапії β -адреноблокаторами або верапамілом [93].

Інвазивне лікування ОВТЛШ рекомендовано в пацієнтів з рефрактерними до медикаментозної терапії симптомами. Результати кількох досліджень надали нові дані про алкогольну септальну абляцію (АСА) та септальну міектомію ЛШ. Через 5,7 року спостереження виживання у 177 пацієнтів з проведеною АСА було подібним до такого в осіб, яким виконали септальну міектомію, а також у зіставній групі контролю. Необхідність імплантації кардіостимуляторів була у 20,3 % випадків у групі АСА, порівняно з 2,3 % у хірургічній групі впродовж 30 днів після

процедури [95]. Подібні результати АСА отримано в дослідженні за участю 470 пацієнтів [51], в яких 10-річне виживання (рівень смертності від усіх причин 1,2 %) становило 88 %, порівняно з 84 % у зіставній фоновій популяції (рис. 3); ті ж автори також повідомили про регрес частоти чинників ризику РСС. У дослідженні за участю 239 пацієнтів виявлено, що септальна мієктомія асоціювалася зі зниженням частоти синкопальних станів і поліпшенням виживання [79].

В іншому дослідженні повідомляли про кумулятивну інцидентність смерті, асоційованої з ГКМП, на рівні 3,3 % через 5 років спостереження [47]. Нарешті, серед 699 пацієнтів було показано, що вік та персистентна ФП були предикторами гіршого прогнозу в пацієнтів, яким виконували хірургічну мієктомію [22].

Результати нових досліджень сприяли перегляду ефективності двокамерної стимуляції при рефрактерній симптомній ОВТЛШ [284, 74]. У нещодавньому проведеному Кокранівському огляді зазначено, що всі дані з питань кардіостимуляції отримані в невеликих дослідженнях, при цьому незначна кількість рандомізованих досліджень

[52, 66] зосереджували увагу, в першу чергу, на визначенні фізіологічних наслідків, а не жорстких клінічних кінцевих точок. У результаті цього автори огляду рекомендували проведення більш масштабних і якісних досліджень [84].

Профілактика раптової серцевої смерті

У нещодавньому проведеному систематичному огляді та метааналізі 27 досліджень повідомляли, що частота виправданих розрядів ІКД становила 3,3 % на рік, а не виправданих – 4,8 % [91]. Проте в одноцентровому дослідженні за участю 334 пацієнтів з ГКМП виявлено, що серцево-судинна смертність (в основному, пов'язана з СН) все ще значуща, а також спостерігаються часті не виправдані розряди ІКД та ІКД-асоційовані ускладнення. Ці знахідки свідчать про необхідність розробки нових стратегій оптимізації відбору пацієнтів для встановлення ІКД, а також профілактики прогресування захворювання серед тих, кому пристрій уже імплантовано (рис. 4) [77].

Стратифікація ризику РСС на сучасному етапі базується на невеликій кількості доступних

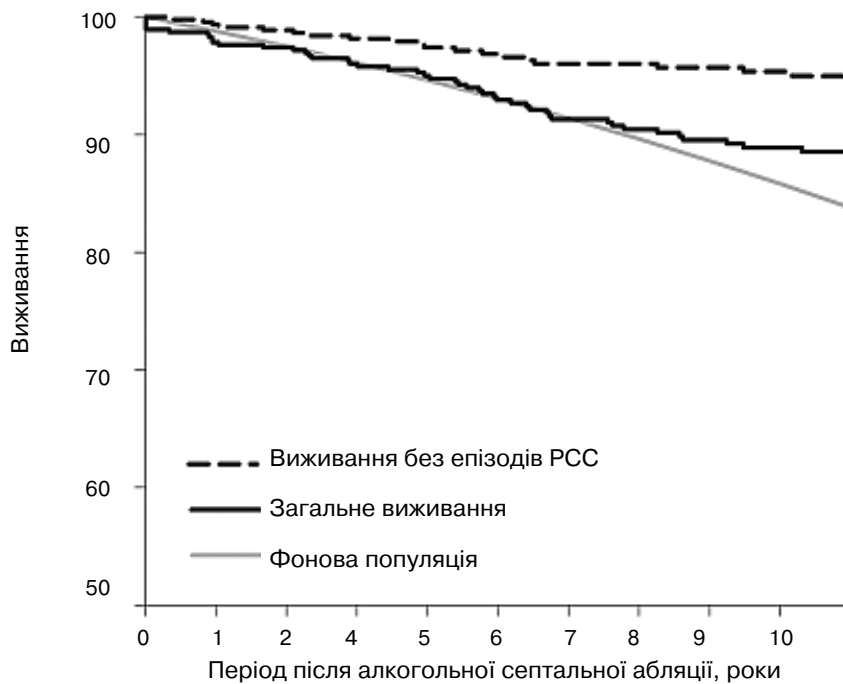


Рис. 3. M. Jensen та співавтори [51] дослідили загальне виживання (суцільна чорна лінія) та виживання без епізодів РСС, зокрема з виправданими розрядами ІКД та епізодами перерваної зупинки кровообігу (пунктирна чорна лінія), після АСА у 470 пацієнтів з гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією (період спостереження $(8,4 \pm 4,0)$ року). Показники порівнювали із загальним виживанням у зіставній за віком і статтю фоновій популяції (сіра лінія). «N» – кількість пацієнтів з ризиком на певному часовому етапі.

клінічних маркерів і широко застосовується для визначення доцільності встановлення ІКД [11, 13], проте останні дані свідчать про те, що предиктивна потужність такого підходу розподілу на групи осіб з високим та низьким ризиком обмежена [78]. Крім того, нещодавно запропоновані прогностичні чинники (ОВТЛШ та вік) не введено в моделі стратифікації ризику [13, 24, 36]. Останні дані також підкреслили значущість віку в стратифікації ризику. У дослідженні за участю 428 пацієнтів віком понад 60 років 3,7 % померли внаслідок вторинних причин, пов'язаних з ГКМП, зокрема емболічного інсульту, СН і трансплантації. Епізоди РСС були у 5 пацієнтів (1,2 або 0,2 % на рік). Автори зробили висновок про те, що пацієнти з ГКМП, які пережили 60-річчя, мають низький рівень виникнення ГКМП-асоційованої смерті та РСС [67].

Відомо, що традиційні алгоритми стратифікації ризику не можуть застосовуватися в педіатрії [73]. У когорті дітей, які вважаються такими, що мають високий ризик, виправдані розряди ІКД нанесено у 19 % із 224 пацієнтів упродовж (4,3±3,3) року спостереження (4,5 % на рік). Однак оскільки ускладнення, асоційовані з пристроєм, спостерігали у 41 % хворих (особливо ті, що пов'язані з електродами або невиправданими розрядами) [68], необхідно більше даних для визначення загальної користі ІКД у дитячій популяції.

«Вартість–ефективність» сімейного скринінгу

Результати досліджень економічних моделей генетичного тестування у сім'ях з ГКМП свідчать про те, що цей метод має сприятливий профіль «вартість–ефективність» за комбінування його з традиційним клінічним скринінгом [48, 106]. Ці моделі базуються на припущенні, що алгоритми стратифікації ризику, розроблені на популяціях з високим ризиком, можуть застосовуватися в популяціях осіб з низьким ризиком, які ідентифікуються шляхом скринінгу, і при цьому ефективною є профілактична терапія за допомогою ІКД. Крім того, вказані моделі й багато скринінгових програм передбачають відносно високу пенетрантність захворювання.

В одному з досліджень порівнювали клінічний скринінг та предиктивне генетичне тестування в дітей і дорослих, у якому 90 пацієнтів з ГКМП та 361 родича спостерігали впродовж 12 років [50]. У групі з 12 молодих носіїв мутації

без гіпертрофії ЛШ, що було визначено при початковому дослідженні, лише в двох розвинулася ГКМП упродовж періоду спостереження, що свідчить про неочікувану низьку пенетрантність упродовж пубертатного періоду, який традиційно асоціюється з найбільш високим рівнем фенотипової конверсії. Важливо, що зазначені два випадки діагностовано у віці 26 і 28 років. Це підкреслює важливість продовження скринінгу після настання пубертату. Традиційні клінічні скринінгові стратегії та клінічна роль генетичного тестування, зокрема аспекти «вартість–ефективність», мають переглядатися, якщо масштабніші дослідження продемонструють подібні результати.

Попередні доказові дані свідчать про те, що тривалий клінічний та генетичний скринінг у дітей і дорослих не асоціюється зі значними несприятливими психологічними наслідками [50]. При цьому вплив на соціальні та професійні аспекти ще слід дослідити.

Взаємодія гено- і фенотипу

На сьогодні складним питанням залишається визначення клінічно доцільних взаємозв'язків між генотипом і фенотипом при ГКМП. У нещодавно здійсненому систематичному огляді повідомлено про більшу частоту сімейного анамнезу, обтяженого за ГКМП і РСС, молодший вік на момент обстеження та більшу максимальну товщину стінки ЛШ в осіб з мутацією гена саркомеру. При цьому не виявлено клінічних відмінностей при порівнянні груп з мутаціями MYBPC3 та MYH7. Однак ці результати обмежені недосконалим дизайном дослідження та невеликим обсягом багатьох досліджуваних когорт [60].

Окрім традиційних клінічних досліджень, кілька творчих груп займаються вивченням патогенезу захворювання шляхом дослідження кардіоміоцитів, які походять від людських індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (ІПСК). Імунні мітки та метод локальної фіксації потенціалу використовували для ідентифікації специфічних для захворювання фенотипів та вивчення відмінностей токсичної дії кардіотропних препаратів на різні клітинні лінії [58]. Та сама творча група, використовуючи такі ж технології, продемонструвала, що відновлення кальцієвого гомеостазу запобігало розвитку гіпертрофії та електрофізіологічних порушень похідних від ІПСК кардіоміоцитів-носіїв мутації MYH7 [56].

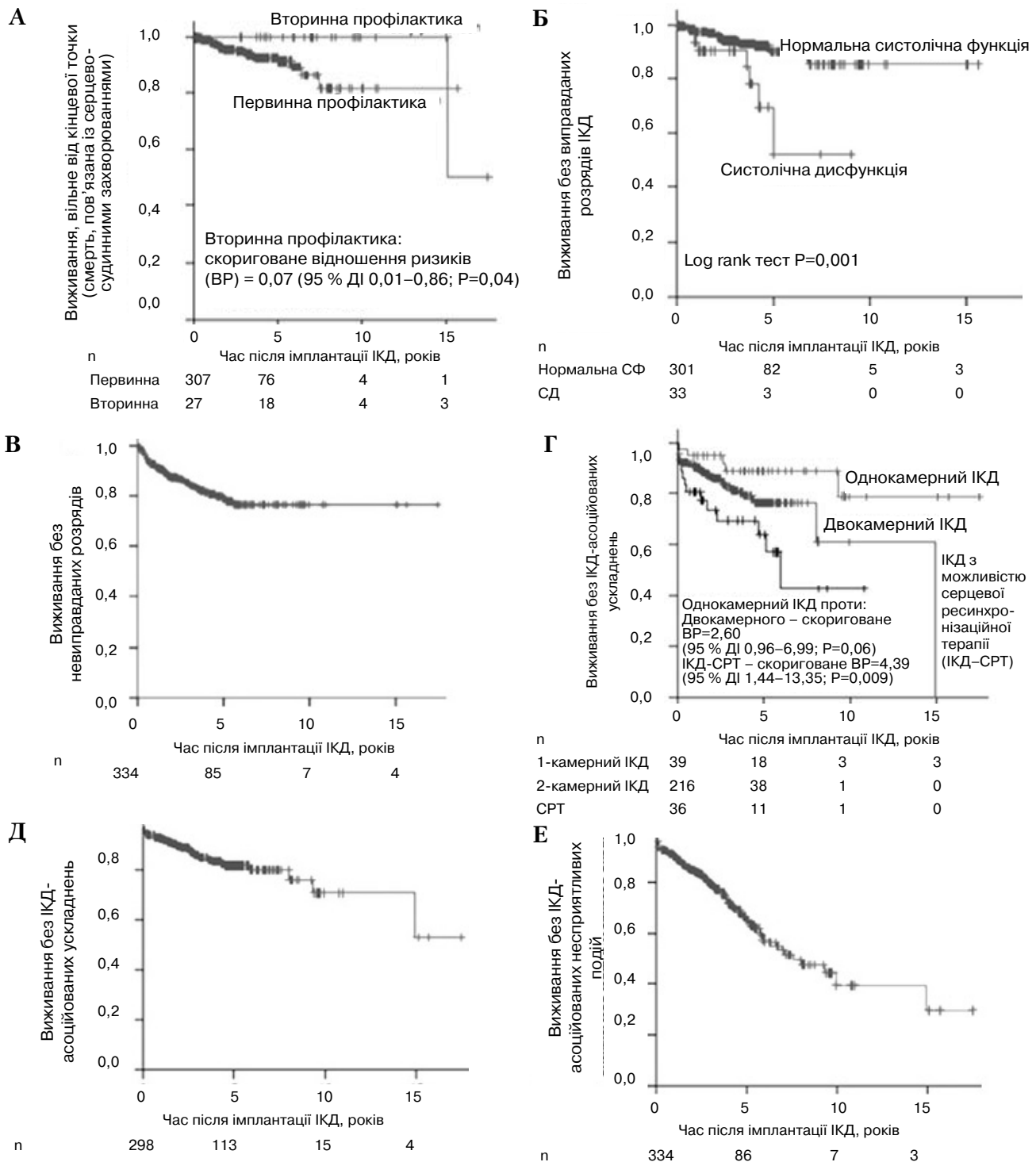


Рис. 4. С. О'Махону та співавтори [77] дослідили групу із 334 хворих з ГКМП та ризиком РСС, яким встановлено ІКД. Отже, у хворих з ГКМП та ІКД спостерігають значну смертність, часті невинуватені розряди та розвиток ускладнень. Криві виживання Каплана – Мейера: без кінцевої точки у вигляді смерті, пов'язаної із серцево-судинними захворюваннями (А), стратифіковані за метою встановлення пристрою – первинної чи вторинної профілактики; без виправданих розрядів ІКД (Б), стратифіковані за наявністю систолічної дисфункції; без невинуватених розрядів ІКД (В); без ІКД-асоційованих ускладнень (Г), стратифіковані за складністю пристрою; без ІКД-асоційованих ускладнень, у пацієнтів з 1- або 2-камерним ІКД (хворих із серцевою ресинхронізаційною терапією не залучали) (Д); без ІКД-асоційованих несприятливих подій (невинуватені розряди чи ускладнення) для всієї когорти (Е). n – кількість пацієнтів з ризиком; СФ – систолічна функція; СД – систолічна дисфункція.

Аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка

Аритмогенна кардіоміопатія (дисплазія) правого шлуночка (АКПШ) клінічно характеризується порушеннями серцевого ритму, РСС та прогресуванням СН. Гістологічними знахідками, типовими для АКПШ, є втрата кардіоміоцитів та їх заміна фіброзною або фіброзно-жировою тканиною. В основі АКПШ лежать мутації генів, які кодують складові з'єднувальних дисків кардіоміоцитів, у значної частки пацієнтів [16]. Діагностика потребує комплексного аналізу даних про членів сім'ї, результатів генетичного тестування, ЕКГ та візуалізаційних обстежень [62]. Основними проблемними аспектами ведення таких пацієнтів є РСС та лікування симптомних аритмій і СН.

Клінічний діагноз аритмогенної кардіоміопатії правого шлуночка

У той час як існують докази того, що остання модифікація запропонованих діагностичних критеріїв АКПШ поліпшила їх чутливість та специфічність [82, 85], залишаються сумніви щодо того, чи достатньо вони чутливі в особливих випадках, насамперед у атлетів та чорношкірих осіб африканського етнічного походження. Це пов'язано з тим, що багато структурних та електрокардіографічних змін, які також є «малими» діагностичними критеріями АКПШ, вважають варіантом норми в зазначених категорій пацієнтів [8, 107].

Новітніми методами раннього виявлення фенотипової експресії при АКПШ є імуногістохімічні та електрофізіологічні. В одному з досліджень стверджували, що імуногістохімічне виявлення пригнічення трансдукції сигналу між кардіоміоцитами за участю плакоглобіну в біоптатах міокарда має чутливість 85 % та специфічність 57 % при АКПШ. Автори зауважують, що тест міг би бути діагностичним [75], проте його виконання у передфенотипових випадках (де він би був найбільш цінним) не досліджували. Інша група дослідників виявила значуще пригнічення імунореактивного сигналу плакоглобіну в міжклітинних з'єднаннях кардіоміоцитів у пацієнтів із саркоїдозом та гігантоклітинним міокардитом [2]. Це свідчить про новий патогенетичний механізм, який залучає десмосомні протеїни у процес розвитку гранулематозного міокардиту, а також цитокіни у процес дислокації плакоглобіну з десмосом і виникнення аритмій при АКПШ.

Нещодавно проведено дослідження повідомило про порушення кінетики проведення-реполяризації, виявлене за допомогою електрофізіологічного тестування у 10 осіб, які не були родичами, а також в експериментальній моделі на мишах з мутаціями десмоплакіну [34]. Важливим є те, що ці порушення передували вираженим структурним змінам.

Етіологія

АКПШ є природженим захворюванням з аутосомно-домінантним типом успадкування у близько 50 % випадків [18], при цьому типовими є неповна пенетрантність (у тому числі вікова) та варіабельна клінічна експресія. Впродовж останнього року генетичну гетерогенність АКПШ висвітлювали в наукових публікаціях, в яких йшлося про нові мутації генів фосфоламбану, десмоколіну-2, TMEM43, CTNNA3 (α T-катенін) та делецію в гені плакофіліну-2 [6, 31, 37, 41, 57, 100, 101]. Окрім того, стало відомо, що мутації генів, які дотепер були асоційовані з іншими кардіоміопатіями, виявлено у сім'ях і дослідженнях за участю осіб з АКПШ. Це охоплює мутації гена недесмосомного білка ламіну A/C [86]. На сьогодні також активно вивчають інші генетичні та епігенетичні механізми захворювання [61].

Досягнення генетики можуть у майбутньому підвищити специфічність діагностичних алгоритмів, проте результати досліджень свідчать про багато проблемних питань щодо інтерпретації даних секвенування. У дослідженні за участю 427 контрольних осіб та 93 пробандів з АКПШ були секвеновані екзони та сплайсингові акцепторно-донорні ділянки генів PKP2, DSP, DSG2, DSC2 та TMEM43 [53]. Ймовірні патогенні мутації були ідентифіковані у 58 % випадків АКПШ, проте також були виявлені у 16 % випадків групи контролю. Більшість (43 %) мутацій-кандидатів серед осіб з АКПШ були радикальними (тобто, мутації послідовностей, важливих для сплайсингу, нонсенс-мутації, інсерції або делеції, які призводять або не призводять до зсуву рамки зчитування), порівняно з 0,5 % серед контрольних осіб. Однак частота місенс-мутацій була зіставною у групах порівняння (21 % випадків у групі АКПШ та 16 % серед контрольних осіб). Іншими важливими знахідками були більш висока частота варіантів-кандидатів, особливо місенс-мутацій, у неєвропеїдів порівняно з контрольними особами-європеїдами (19,44 проти 5,83 %), а також подібна кількість варіантів мутацій генів

DSP, DSC2 та TМEM43 у групах контролю та АКПШ. Ці результати демонструють консервативний підхід, якого слід дотримуватися під час інтерпретації генетичних варіантів АКПШ.

Нещодавно описано використання ІПСК для моделювання АКПШ [54]. Виявлено, що ІПСК-похідні кардіоміоцити, гетерозиготні за мутацією плакофіліну-2, демонструють посилений ліпогенез та апоптоз, тоді як гомозиготні – порушення кальцієвого гомеостазу. Глибше розуміння цих феноменів може сприяти розробці новітніх терапевтичних стратегій, які модифікують захворювання.

Стратегії ведення пацієнтів

Ведення пацієнта зі встановленим діагнозом АКПШ має передбачати стратифікацію ризику РСС, визначення показань до фармакотерапії та потреби модифікації стилю життя. Такі антиаритмічні засоби, як аміодарон і соталол, часто призначають для зменшення аритмічних виявів захворювання [16], проте на теперішній час отримано обмаль даних про те, що це поліпшує виживання та сповільнює прогресування захворювання. Те саме стосується лікування асоційованої систолічної дисфункції ЛШ за допомогою інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту і β-адреноблокаторів. Показано, що фізичні вправи та змагальні види спорту підвищують ризик РСС [17, 25] і тому не рекомендовані [63, 64]. Нещодавно виявили, що фізичні вправи асоціюються з підвищенням пенетрантності захворювання та аритмічного ризику в осіб з десмосомними мутаціями. Ймовірність відповідності критеріям захворювання, запропонованим робочою групою, була вищою у процесі динамічного спостереження, при цьому симптоми АКПШ виникали у молодшому віці серед 56 атлетів-носіїв мутації (види спорту на витривалість), порівняно з носіями, в яких був менш рухливий спосіб життя. У цих атлетів також було гіршим виживання впродовж життя без епізодів шлуночкової тахікардії (ШТ)/фібриляції шлуночків та СН [49]. Зазначені результати корелюють з доклінічними спостереженнями в експериментальній моделі АКПШ на мишах з дефектами гена плакофіліну [26].

Згідно з даними низки досліджень, застосування катетерної абляції для лікування повторних ШТ при АКПШ асоціювалося з високою частотою рецидивів [20, 104]. Однак у нещодавньому проведеному багатоцентровому дослідженні,

яке зосереджувалося на новіших стратегіях абляції, вивчали частоту рецидивування ШТ та вплив на обтяженість нею в пацієнтів з АКПШ. Автори вказують на значуще зниження обтяженості ШТ та триваліше виживання без епізодів ШТ після проведення епікардіальної абляції, порівняно з ендокардіальною технікою процедури. Однак частота рецидивування залишалася значною, при цьому загальний рівень свободи від ШТ становив 47 % за перший рік спостереження [81]. Ці дані свідчать про те, що катетерна абляція може бути ефективною у підгрупі пацієнтів з безперервною або частою ШТ, рефрактерною до медикаментозної терапії. Деякі дані також вказують на те, що ще одним потенційним показанням може бути ШТ при більш локалізованих формах АКПШ [7].

Профілактика раптової смерті

Чинні рекомендації АНА/ACC/ESC з ведення пацієнтів зі шлуночковими аритміями та профілактики РСС рекомендують імплантацію ІКД пацієнтам з АКПШ, які мають документовану стійку ШТ або фібриляцію шлуночків, а також отримують оптимальну фармакотерапію [108]. У нещодавньому проведеному огляді літератури, який включав 610 пацієнтів, вивчали клінічні наслідки та ускладнення імплантації ІКД у пацієнтів з АКПШ. Автори повідомили, що, впродовж періоду спостереження 3,8 року рівень виправданих розрядів ІКД становив 9,5 % на рік, а не виправданих – 3,7 %; при цьому спостерігали такі ускладнення, як дисфункція та диспозиція електродів, а також інфекційні процеси (частота інших ускладнень становила 20,3 %) [92]. Знову ж таки, ці дані підкреслюють необхідність адекватної стратифікації ризику для зниження захворюваності, пов'язаної з ІКД-асоційованими ускладненнями. Варто зазначити, що пацієнтам, яких аналізували в цьому огляді, ІКД були встановлені з метою первинної чи вторинної профілактики. Це може хоча би частково пояснити високу частоту виправданих втручань.

Додаткову цінність та роль МРВС у стратифікації ризику досліджували у 69 пацієнтів з АКПШ-асоційованими мутаціями (83 % з мутаціями РКР-2) без даних за стійку ШТ в анамнезі [97]. Електричні порушення виявлено у 61 % пацієнтів, серед яких у 48 % також були зміни МРВС (визначали як наявність хоча б одного «малого» критерію робочої групи). Лише в одного (4 %) пацієнта без електричних порушень

були візуальні зміни структури серця на момент введення в дослідження. Впродовж періоду спостереження ($5,8 \pm 4,4$) року епізоди стійкої ШТ були лише в пацієнтів зі змінами на ЕКГ та МРВС. Автори зробили висновок про те, що серед носіїв мутації наявність змін за даними обох обстежень (ЕКГ та МРВС) визначає високий ризик. У подібному дослідженні прогнозу при АКПШ повідомляли про позитивну предиктивну цінність порушень при МРВС у 369 пацієнтів, які відповідали хоча б одному «малому» чи «великому» діагностичному критерію АКПШ. Негативна предиктивна цінність нормальної магнітно-резонансної картини серця становила 98,8 % впродовж періоду спостереження ($4,3 \pm 1,5$) року [21].

Пошук біомаркерів для ранньої діагностики та стратифікації ризику є об'єктом активного вивчення. Наприклад, низькі концентрації білка bridging integrator 1, асоційованого з мембраною, були пов'язані зі шлуночковими аритміями та дисфункцією міокарда в невеликій когорті з 24 пацієнтів з АКПШ [46].

Новітня стратегія прогнозування ризику в носіїв АКПШ-асоційованої десмосомної мутації передбачає проведення генеалогічного аналізу, а також урахування результатів ЕКГ та холтеровського моніторингу [9]. В одному з досліджень для стратифікації ризику стійкої ШТ використовували фенотипові характеристики. Дослідники залучили 215 пацієнтів, за якими спостерігали, в середньому, впродовж 7 років. Стратифікацію ризику здійснювали за порушеннями реполяризації і депольаризації, виявленими на електрокардіографії. Виживання без подій упродовж 5 років становило 33 % у групі осіб з високим ризиком порівняно з 97 % у пацієнтів з низьким ризиком.

Дилатаційна кардіоміопатія

Дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) – одне з найбільш частих захворювань міокарда у розвинених країнах, яке виявляється систолічною дисфункцією ЛШ та його дилатацією за відсутності перенесеного інфаркту міокарда в анамнезі. Упродовж кількох останніх років перспективними стали дослідження, які підкреслюють важливість генетичних чинників в етіології природжених і, ймовірно, набутих форм ДКМП. Стандартна симптоматична та прогностична терапія СН є наріжним каменем ведення пацієнтів з ДКМП, проте останнім часом все більше

уваги при цьому приділяють врахуванню етіології захворювання.

Генетичні субтипи дилатаційної кардіоміопатії

У низці досліджень вивчали перебіг ДКМП, спричиненої мутаціями гена ламіну А/С gene (LMNA). Це генетичне порушення асоціюється з порушенням провідності, передсердними аритміями, СН та раптовою смертю; його можливу наявність слід розглядати, коли ДКМП супроводжується зростанням рівня сироваткової креатинінази, порушенням провідності або частими аритміями. Дані досліджень свідчать про те, що в цих пацієнтів питання про імплантацію ІКД слід розглядати при набагато нижчому порозі, ніж в інших випадках ДКМП [72, 96, 99]. У багатоцентровому дослідженні за участю 269 пацієнтів з мутацією LMNA виявлено такі чинники ризику зл�акісних шлуночкових аритмій: нестійка ШТ, фракція викиду (ФВ) ЛШ < 45 %, чоловіча стать та мутації, відмінні від типу «місенс» [102]. Деякі автори вважають, що питання про імплантацію ІКД можна розглядати навіть за наявності мінімальних виявів з боку серця.

У нещодавньому проведеному огляді вказують на те, що мутації ТТН є частою причиною ДКМП [43]. Мутації ТТН упродовж тривалого часу розглядали як потенційні причини кардіоміопатії, проте їх вивчення затруднювали розмір гена і наявність багатьох алельних варіантів [29, 30, 90, 94]. Для подолання деяких проблемних аспектів D. Herman та співавтори [43] застосували секвенування нової генерації для аналізу геномних послідовностей ТТН з метою виявлення мутацій, за яких порушується повна довжина комплементарної ДНК (мутації вкорочення). Дослідження проводили за участю 792 пацієнтів (312 – з ДКМП, 231 – з ГКМП та 249 осіб контрольної групи). Мутації вкорочення ТТН частіше виявлялися при ДКМП (27 %), аніж при ГКМП (1 %) та в групі контролю (3 %). Мутації ТТН були косегреговані з ДКМП у родинах з пенетрантним захворюванням, проте також виявлялися у 18 % спорадичних випадків. Саме тому секвенування ТТН, ймовірно, відіграє значущу роль у вивченні генетичних передумов ДКМП з метою оптимізації передфенотипової діагностики. Однак висока частота виявлення мутацій серед контрольних осіб та у спорадичних випадках може, скоріше, свідчити про підвищену схильність носіїв ТТН-

мутацій до розвитку захворювання, аніж про їх причинну роль.

Починаючи з 2011 р., підкреслюється важливість епігенетичних чинників (тобто процесів, які впливають на активацію генів без зміни послідовності ДНК) у розвитку і прогресуванні ДКМП. У дослідженні, в якому на цілому геномі вивчали метилювання серцевої ДНК у пацієнтів з ДКМП та в групі контролю, J. Haas та співавтори виявили відмінності у метилюванні генів, залучених до патогенетичних механізмів СН. Це асоціювалося з різницею в експресії матриксної РНК, що в подальшому було підтверджене в експериментальних дослідженнях на даніо-реріо. Епігенетичні дослідження активно проводяться у сфері злоякісних новоутворень і спрямовані на пошук потенційних терапевтичних/діагностичних біомаркерів та лікувальних мішеней [15, 42, 59]. Потенційну роль результатів епігенетичних досліджень у кардіології ще потрібно визначити.

Останнім часом актуальним напрямом досліджень стала генетична схильність до пошкодження міокарда прозапальними чинниками [70]. Вірус Coxsackie – часта причина міокардиту – викликає протеоліз дистрофіну в інфікованих кардіоміоцитах [3–5]. Генетичні дефекти дистрофін-глікопротеїнового комплексу, асоційовані з м'язовою дистрофією, є частою причиною ДКМП, коли зміни, виявлені при МРВС, практично неможливо диференціювати з міокардитом [69]. Згідно з результатами іншого дослідження, наявність варіантів толл-подібних рецепторів (*toll-like*), які відіграють ключову роль у природженій імунній відповіді, асоціювалося з гіршою функцією міокарда у 158 пацієнтів [87]. Нарешті, В. Meder та співавтори [71] презентували дані про асоціацію локуса, який містить гени, що кодують білки головних комплексів гістосумісності I і II, з ДКМП. Автори встановили багато одиничних нуклеотидних поліморфізмів у хромосомі 6p21. Виявлено специфічний локус, а також асоціацію з близько розташованими генами, які кодують важкі ланцюги рецепторів I і II класів головного комплексу гістосумісності.

Прогнозування наслідків при дилатаційній кардіоміопатії

Подібно до інших кардіоміопатій, при ДКМП роль МРВС для прогнозування клінічних наслідків активно вивчають. Нещодавно отримані дані свідчать про те, що наявність ППГ у товщі стінки вио-

кремлює серед пацієнтів з ДКМП когорту підвищеного ризику смерті. Упродовж періоду спостереження, медіана тривалості якого становила дещо більше 5 років, померло 27 % зі 142 пацієнтів з ДКМП і ППГ, порівняно з 11 % у групі 330 пацієнтів з ДКМП без ППГ [38]. Патофізіологічне підґрунтя таких відмінностей не зовсім зрозуміле.

Дані, які описують діагностичні та прогностичні можливості МРВС щодо сурогатних маркерів інших гістопатологічних змін, зокрема набряку, дифузного фіброзу та неупорядкованості міоцитів, очікуються у найближчому майбутньому.

Починаючи з 2011 р., найбільш важливі дані отримано в дітей з ДКМП. Аналіз реєстру, який охопив 1803 дітей, показав такі рівні 5-річної захворюваності: 29 % для трансплантації серця, 12,1 % для серцевої смерті, яка не виникла раптово, а також 2,4 % для РСС. Модель стратифікації ризику РСС базувалася на даних ехокардіографії і характеризувалася чутливістю у 86 % та специфічністю у 57 %. Значущими предикторами були дилатація ЛШ, вік на момент встановлення діагнозу та потоншення задньої стінки [80].

В іншому дослідженні за участю 175 дітей з ДКМП рівень смертності або трансплантації становив 26 % упродовж першого року після встановлення діагнозу. При цьому рівень виживання, вільного від кінцевої точки (смерть або трансплантація), становив 56 % упродовж 20 років після встановлення діагнозу. Зростання ризику смерті або проведення трансплантації асоціювалося з віком встановлення діагнозу, наявністю сімейної кардіоміопатії та низькою вихідною величиною фракційного вкорочення ЛШ [1].

Досягнення терапії

Упродовж останніх кількох років однією з основних тем наукових публікацій стало застосування стовбурових клітин. У рандомізованому контрольованому дослідженні за участю 110 пацієнтів з ДКМП, яких спостерігали впродовж 5 років, продемонстровано поліпшення функціонального стану ЛШ, підвищення толерантності до фізичних навантажень та краще тривале виживання серед пацієнтів, яким проведено інтракоронарну імплантацію стовбурових клітин. Рівень загальної смертності у групі стовбурових клітин становив 14 проти 35 % у групі контролю, при цьому рівні насосної недостатності становили 5 проти 18 %, відповідно. Не виявлено відмінностей щодо рівня раптової смерті [105].

У систематичному огляді 29 доклінічних та 15 клінічних досліджень були ретельно проаналізовані дані про терапію стовбуровими клітинами. У більшості досліджень показано помірне зростання ФВ ЛШ на тлі проведення клітинної терапії впродовж періоду спостереження. Через значну гетерогенність критеріїв залучення, методології та визначення клінічних наслідків, наголошено на необхідності проведення рандомізованих контрольованих досліджень [33].

Ефективність короткострокових фізичних вправ вивчали в пацієнтів з ДКМП упродовж 8-тижневого періоду спостереження. Найбільш виражене поліпшення функціонального стану міокарда в стані спокою та під час виконання навантажень реєстрували в малорухомих пацієнтів [45].

Інша мішень терапевтичного впливу при ДКМП – активація імунної системи. В одному з досліджень показано, що лікування аторвастатином у малих дозах сприяє зниженню рівня прозапальних цитокінів (інтерлекин-6, фактор некрозу пухлин α), сечової кислоти та N-кінцевого мозкового натрійуретичного пропептиду в малій когорті пацієнтів з ДКМП [10].

Сукупні доказові дані свідчать про поліпшення виживання у пацієнтів з ідіопатичною ДКМП. Результати більше ніж 30-річного спостереження за 603 пацієнтами дозволили проаналізувати вплив впровадження клінічних рекомендацій на захворюваність та смертність. Пацієнтів стратифікували на чотири періоди залучення в дослідження. Кожен період асоціювався зі зниженням ризику на 42 % порівняно з попереднім, що відображало значуще зниження рівня смертності, пов'язаної із СН, та раптової смерті [12].

Висновки

Кардіоміопатії залишаються сферою підвищеного інтересу в літературі. У той час, як спектр захворювань є значним і продовжує розширюватися, тематики з різних кардіоміопатій залишаються дуже схожими і зводяться, в першу чергу, до необхідності точної діагностики, стратифікації ризику, а також, за можливості, етіотропної терапії. Прогрес з вивчення цих аспектів залежатиме від наукових розробок та впровадження технологій у галузі «-омік», але найбільше – від налагодженої масштабної багатоцентрової співпраці. Всі наявні дані свідчать про те, що в наступні

кілька років спостерігатиметься значний успіх у вивченні кардіоміопатій.

Внески. Усі автори зробили такий внесок: концепція та дизайн, збір та інтерпретація даних; розробка проекту статті або критичний перегляд її інтелектуальної складової; а також остаточне схвалення версії для публікування.

Конфлікт інтересів. OPG отримав дослідницький грант від British Heart Foundation. Усі інші автори не заявили про конфлікт інтересів.

Погодження та експертне рецензування: скерували; рецензування зовнішніми експертами.

Переклад к. мед. н. К.О. Міхалєва

Література

- Alexander P.M., Daubney P.E., Nugent A.W. et al. Long-term outcomes of dilated cardiomyopathy diagnosed during childhood: results from a national population-based study of childhood cardiomyopathy // *Circulation.*– 2013.– Vol. 128.– P. 2039–2046.
- Asimaki A., Tandri H., Duffy E.R. et al. Altered desmosomal proteins in granulomatous myocarditis and potential pathogenic links to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*– 2011.– Vol. 4.– P. 743–752.
- Badorff C., Fichtlscherer B., Rhoads R.E. et al. Nitric oxide inhibits dystrophin proteolysis by coxsackieviral protease 2A through S-nitrosylation: a protective mechanism against enteroviral cardiomyopathy // *Circulation.*– 2000.– Vol. 102.– P. 2276–2281.
- Badorff C., Knowlton K.U. Dystrophin disruption in enterovirus-induced myocarditis and dilated cardiomyopathy: from bench to bedside // *Med. Microbiol. Immunol.*– 2004.– Vol. 193.– P. 121–126.
- Badorff C., Lee G.H., Knowlton K.U. Enteroviral cardiomyopathy: bad news for the dystrophin-glycoprotein complex // *Herz.*– 2000.– Vol. 25.– P. 227–232.
- Baskin B., Skinner J.R., Sanatani S. et al. TMEM43 mutations associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in non-Newfoundland populations // *Hum Genet.*– 2013.– Vol. 132.– P. 1245–1252.
- Basso C., Corrado D., Bauce B. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*– 2012.– Vol. 5.– P. 1233–1246.
- Basso C., Corrado D., Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in athletes: diagnosis, management, and recommendations for sport activity // *Cardiol. Clin.*– 2007.– Vol. 25.– P. 415–422.
- Bhonsale A., James C.A., Tichnell C. et al. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*– 2013.– Vol. 6.– P. 569–578.
- Bielecka-Dabrowa A., Mikhaelidis D.P., Rizzo M. et al. The influence of atorvastatin on parameters of inflammation left ventricular function, hospitalizations and mortality in patients with dilated cardiomyopathy – 5-year follow-up // *Lipids. Health. Dis.*– 2013.– Vol. 12.– P. 47.
- Bos J.M., Maron B.J., Ackerman M.J. et al. Role of family history of sudden death in risk stratification and prevention of sudden death with implantable defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.*– 2010.– Vol. 106.– P. 1481–1486.
- Castelli G., Fornaro A., Ciaccheri M. et al. Improving survival rates of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in tuscany over three decades: impact of evidence-based management // *Circ. Heart Fail.*– 2013.– Vol. 6.– P. 913–921.
- Christiaans I., van Engelen K., van Langen I.M. et al. Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers // *Europace.*– 2010.– Vol. 12.– P. 313–321.
- Coats C.J., Gallagher M.J., Foley M. et al. Relation between

- serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34.– P. 2529–37.
15. Coppede F. Epigenetic biomarkers of colorectal cancer: focus on DNA methylation // *Cancer Lett.*– 2014.– Vol. 342.– P. 238–247.
16. Corrado D., Basso C., Pilichou K. et al. Molecular biology and clinical management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia // *Heart.*– 2011.– Vol. 97.– P. 530–539.
17. Corrado D., Basso C., Rizzoli G. et al. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2003.– Vol. 42.– P. 1959–1963.
18. Cox M.G., van der Zwaag P.A., van der Werf C. et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: pathogenic desmosome mutations in index-patients predict outcome of family screening: Dutch arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy genotype-phenotype follow-up study // *Circulation.*– 2011.– Vol. 123.– P. 2690–700.
19. D'Amato R., Tomberli B., Castelli G. et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in outpatients with hypertrophic cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.*– 2013.– Vol. 112.– P. 1190–1196.
20. Dalal D., Jain R., Tandri H. et al. Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2007.– Vol. 50.– P. 432–440.
21. Deac M., Alpendurada F., Fanaie F. et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Int. J. Cardiol.*– 2013.– Vol. 168.– P. 3514–3521.
22. Desai M.Y., Bhonsale A., Smedira N.G. et al. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction // *Circulation.*– 2013.– Vol. 128.– P. 209–216.
23. Elliott P., McKenna W.J. Hypertrophic cardiomyopathy // *Lancet.*– 2004.– Vol. 363.– P. 1881–1891.
24. Elliott P.M., Gimeno J.R., Tome M.T. et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Eur. Heart J.*– 2006.– Vol. 27.– P. 1933–1941.
25. Fabritz L., Fortmuller L., Yu T.Y. et al. Can preload-reducing therapy prevent disease progression in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy? Experimental evidence and concept for a clinical trial // *Prog. Biophys. Mol. Biol.*– 2012.– Vol. 110.– P. 340–346.
26. Fabritz L., Hoogendijk M.G., Scicluna B.P. et al. Load-reducing therapy prevents development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in plakoglobin-deficient mice // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2011.– Vol. 57.– P. 740–750.
27. Ferreira V.M., Piechnik S.K., Dall'armellina E. et al. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*– 2012.– Vol. 14.– P. 42.
28. Galve E., Sambola A., Saldana G. et al. Late benefits of dual-chamber pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a 10-year follow-up study // *Heart.*– 2010.– Vol. 96.– P. 352–356.
29. Gerull B., Atherton J., Geupel A. et al. Identification of a novel frameshift mutation in the giant muscle filament titin in a large Australian family with dilated cardiomyopathy // *J. Mol. Med. (Berl.)*– 2006.– Vol. 84.– P. 478–483.
30. Gerull B., Gramlich M., Atherton J. et al. Mutations of TTN, encoding the giant muscle filament titin, cause familial dilated cardiomyopathy // *Nat. Genet.*– 2002.– Vol. 30.– P. 201–204.
31. Gerull B., Kirchner F., Chong J. et al. A homozygous founder mutation in desmocolin-2 (DSC2) causes arrhythmogenic cardiomyopathy in the Hutterite population // *Circ. Cardiovasc. Genet.*– 2013.– Vol. 6.– P. 327–336.
32. Geske J.B., McKie P.M., Ommen S.R. et al. B-type natriuretic Peptide and survival in hypertrophic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 61.– P. 2456–2460.
33. Gho J.M., Kummeling G.J., Koudstaal S. et al. Cell therapy, a novel remedy for dilated cardiomyopathy? A systematic review // *J. Card. Fail.*– 2013.– Vol. 19.– P. 494–502.
34. Gomes J., Finlay M., Ahmed A.K. et al. Electrophysiological abnormalities precede overt structural changes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to mutations in desmoplakin-A combined murine and human study // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33.– P. 1942–1953.
35. Green J.J., Berger J.S., Kramer C.M. et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy // *JACC Cardiovasc. Imaging.*– 2012.– Vol. 5.– P. 370–377.
36. Greulich S., Schumm J., Grun S. et al. Incremental value of late gadolinium enhancement for management of patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.*– 2012.– Vol. 110.– P. 1207–1212.
37. Groeneweg J.A., van der Zwaag P.A., Jongbloed J.D. et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy in a large family: associated desmosomal or nondesmosomal genotype? // *Heart Rhythm.*– 2013.– Vol. 10.– P. 548–559.
38. Gulati A., Jabbour A., Ismail T.F. et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy // *JAMA.*– 2013.– Vol. 309.– P. 896–908.
39. Guttmann O.P., Rahman M.S., O'Mahony C. et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review // *Heart.*– 2014.– Vol. 100.– P. 465–472.
40. Haas J., Frese K.S., Park Y.J. et al. Alterations in cardiac DNA methylation in human dilated cardiomyopathy // *EMBO Mol. Med.*– 2013.– Vol. 5.– P. 413–429.
41. Haywood A.F., Merner N.D., Hodgkinson K.A. et al. Recurrent missense mutations in TMEM43 (ARVD5) due to founder effects cause arrhythmogenic cardiomyopathies in the UK and Canada // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34.– P. 1002–1011.
42. Herceg Z., Vaissiere T. Epigenetic mechanisms and cancer: an interface between the environment and the genome // *Epigenetics.*– 2011.– Vol. 6.– P. 804–819.
43. Herman D.S., Lam L., Taylor M.R. et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy // *New Engl. J. Med.*– 2012.– Vol. 366.– P. 619–628.
44. Ho C.Y., Abbasi S.A., Neilan T.G. et al. T1 measurements identify extracellular volume expansion in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers with and without left ventricular hypertrophy // *Circ. Cardiovasc. Imaging.*– 2013.– Vol. 6.– P. 415–422.
45. Holloway C.J., Dass S., Suttie J.J. et al. Exercise training in dilated cardiomyopathy improves rest and stress cardiac function without changes in cardiac high energy phosphate metabolism // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 1083–1090.
46. Hong T.T., Cogswell R., James C.A. et al. Plasma BIN1 correlates with heart failure and predicts arrhythmia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Heart Rhythm.*– 2012.– Vol. 9.– P. 961–967.
47. Iacovoni A., Spirito P., Simon C. et al. A contemporary European experience with surgical septal myectomy in hypertrophic cardiomyopathy // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33.– P. 2080–2087.
48. Ingles J., McGaughan J., Scuffham P.A. et al. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 625–630.
49. James C.A., Bhonsale A., Tichnell C. et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated desmosomal mutation carriers // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 62.– P. 1290–1297.
50. Jensen M.K., Havndrup O., Christiansen M. et al. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents: a 12-year follow-up study of clinical screening and predictive genetic testing // *Circulation.*– 2013.– Vol. 127.– P. 48–54.
51. Jensen M.K., Prinz C., Horstkotte D. et al. Alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: low incidence of sudden cardiac death and reduced risk profile // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 1012–1017.
52. Kappenberger L.J., Linde C., Jeanrenaud X. et al. Clinical progress after randomized on/off pacemaker treatment for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Pacing in Cardiomyopathy (PIC) Study Group // *Europace.*– 1999.– Vol. 1.– P. 77–84.
53. Kapplinger J.D., Landstrom A.P., Salisbury B.A. et al. Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise // *J Am Coll Cardiol.*– 2011.– Vol. 57.– P. 2317–2327.
54. Kim C., Wong J., Wen J. et al. Studying arrhythmogenic right ventricular dysplasia with patient-specific iPSCs // *Nature.*– 2013.– Vol. 494.– P. 105–110.
55. Kubo T., Kitaoka H., Yamanaka S. et al. Significance of high-sensitivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 62.– P. 1252–1259.
56. Lan F., Lee A.S., Liang P. et al. Abnormal calcium handling

- properties underlie familial hypertrophic cardiomyopathy pathology in patient-specific induced pluripotent stem cells // *Cell. Stem. Cell.*– 2013.– Vol. 12.– P. 101–113.
57. Li Mura I.E., Baucé B., Nava A. et al. Identification of a PKP2 gene deletion in a family with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Eur. J. Hum. Genet.*– 2013.– Vol. 21.– P. 1226–1231.
58. Liang P., Lan F., Lee A.S. et al. Drug screening using a library of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes reveals disease-specific patterns of cardiotoxicity // *Circulation.*– 2013.– Vol. 127.– P. 1677–1691.
59. Litzow M.R. Novel therapeutic approaches for acute lymphoblastic leukemia // *Hematol Oncol. Clin. North. Am.*– 2011.– Vol. 25.– P. 1303–1317.
60. Lopes L.R., Rahman M.S., Elliott P.M. A systematic review and meta-analysis of genotype-phenotype associations in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 1800–1811.
61. Marcus F.I., Edson S., Towbin J.A. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a practical guide for physicians // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 61.– P. 1945–1948.
62. Marcus F.I., McKenna W.J., Sherrill D. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria // *Eur. Heart J.*– 2010.– Vol. 31.– P. 806–814.
63. Maron B.J., Ackerman M.J., Nishimura R.A. et al. Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2005.– Vol. 45.– P. 1340–1345.
64. Maron B.J., Chaitman B.R., Ackerman M.J. et al. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases // *Circulation.*– 2004.– Vol. 109.– P. 2807–2816.
65. Maron B.J., Gardin J.M., Flack J.M. et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study // *Circulation.*– 1995.– Vol. 92.– P. 785–789.
66. Maron B.J., Nishimura R.A., McKenna W.J. et al. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomized, double-blind, crossover study (M-PATHY) // *Circulation* 1999.– Vol. 99.– P. 2927–2933.
67. Maron B.J., Rowin E.J., Casey S.A. et al. Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy \geq 60 years of age // *Circulation.*– 2013.– Vol. 127.– P. 585–593.
68. Maron B.J., Spirito P., Ackerman M.J. et al. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 61.– P. 1527–1535.
69. Mavrogeni S., Papavasiliou A., Spargias K. et al. Myocardial inflammation in Duchenne Muscular Dystrophy as a precipitating factor for heart failure: a prospective study // *BMC. Neurol.* 2010.– Vol. 10.– P. 33.
70. Mavrogeni S., Spargias C., Bratis C. et al. Myocarditis as a precipitating factor for heart failure: evaluation and 1-year follow-up using cardiovascular magnetic resonance and endomyocardial biopsy // *Eur. J. Heart Fail.*– 2011.– Vol. 13.– P. 830–837.
71. Meder B., Ruhle F., Weis T. et al. A genome-wide association study identifies 6p21 as novel risk locus for dilated cardiomyopathy // *Eur. Heart J.*– 2013.
72. Meune C., Van Berlo J.H., Anselme F. et al. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations // *New Engl. J. Med.*– 2006.– Vol. 354.– P. 209–210.
73. Moak J.P., Leifer E.S., Tripodi D. et al. Long-term follow-up of children and adolescents diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy: risk factors for adverse arrhythmic events // *Pediatr. Cardiol.*– 2011.– Vol. 32.– P. 1096–1105.
74. Mohiddin S.A., Page S.P. Long-term benefits of pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *Heart.*– 2010.– Vol. 96.– P. 328–330.
75. Munkholm J., Christensen A.H., Svendsen J.H. et al. Usefulness of immunostaining for plakoglobin as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.*– 2012.– Vol. 109.– P. 272–275.
76. Nistri S., Olivetto I., Maron M.S. et al. beta Blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.*– 2012.– Vol. 110.– P. 715–719.
77. O'Mahony C., Lambiase P.D., Quarta G. et al. The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 116–125.
78. O'Mahony C., Tome-Esteban M., Lambiase P.D. et al. A validation study of the 2003 American College of Cardiology / European Society of Cardiology and 2011 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association risk stratification and treatment algorithms for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 534–541.
79. Orme N.M., Sorajja P., Dearani J.A. et al. Comparison of surgical septal myectomy to medical therapy alone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and syncope // *Am. J. Cardiol.*– 2013.– Vol. 111.– P. 388–392.
80. Pahl E., Sleeper L.A., Canter C.E. et al. Incidence of and risk factors for sudden cardiac death in children with dilated cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2012.– Vol. 59.– P. 607–615.
81. Philips B., Madhavan S., James C. et al. Outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*– 2012.– Vol. 5.– P. 499–505.
82. Protonotarios N., Anastakis A., Antoniadis L. et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia on the basis of the revised diagnostic criteria in affected families with desmosomal mutations // *Eur. Heart J.*– 2011.– Vol. 32.– P. 1097–1104.
83. Puntmann V.O., Voigt T., Chen Z. et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy // *JACC. Cardiovasc. Imaging.*– 2013.– Vol. 6.– P. 475–484.
84. Qintar M., Morad A., Alhawasli H. et al. Pacing for drug-refractory or drug-intolerant hypertrophic cardiomyopathy // *Cochrane Database Syst. Rev.*– 2012.– Vol. 5.– P. CD008523.
85. Quarta G., Muir A., Pantazis A. et al. Familial evaluation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: impact of genetics and revised task force criteria // *Circulation.*– 2011.– Vol. 123.– P. 2701–2709.
86. Quarta G., Syrris P., Ashworth M. et al. Mutations in the Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33.– P. 1128–1136.
87. Riad A., Meyerzu S.H., Weitmann K. et al. Variants of Toll-like receptor 4 predict cardiac recovery in patients with dilated cardiomyopathy // *J. Biol. Chem.*– 2012.– Vol. 287.– P. 27236–27243.
88. Sado D.M., Flett A.S., Banyersad S.M. et al. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 1436–1441.
89. Sado D.M., White S.K., Piechnik S.K. et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping // *Circ. Cardiovasc. Imaging.*– 2013.– Vol. 6.– P. 392–398.
90. Satoh M., Takahashi M., Sakamoto T. et al. Structural analysis of the titin gene in hypertrophic cardiomyopathy: identification of a novel disease gene // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*– 1999.– Vol. 262.– P. 411–417.
91. Schinkel A.F., Vriesendorp P.A., Sijbrands E.J. et al. Outcome and complications after implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis // *Circ. Heart Fail.*– 2012.– Vol. 5.– P. 552–559.
92. Schinkel A.F. Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*– 2013.– Vol. 6.– P. 562–568.
93. Sherrid M.V., Shetty A., Winson G. et al. Treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy symptoms and gradient resistant to first-line therapy with beta-blockade or verapamil // *Circ. Heart Fail.*– 2013.– Vol. 6.– P. 694–702.
94. Siu B.L., Niimura H., Osborne J.A. et al. Familial dilated cardiomyopathy locus maps to chromosome 2q31 // *Circulation.*– 1999.– Vol. 99.– P. 1022–1026.
95. Sorajja P., Ommen S.R., Holmes D.R. Jr. et al. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation.*– 2012.– Vol. 126.– P. 2374–2380.
96. Taylor M.R., Fain P.R., Sinagra G. et al. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2003.– Vol. 41.– P. 771–780.
97. Te Riele A.S., Bhonsale A., James C.A. et al. Incremental

value of cardiac magnetic resonance imaging in arrhythmic risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated desmosomal mutation carriers // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 62.– P. 1761–1769.

98. Valente A.M., Lakdawala N.K., Powell A.J. et al. Comparison of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers without left ventricular hypertrophy // *Circ. Cardiovasc. Genet.*– 2013.– Vol. 6.– P. 230–237.

99. Van Berlo J.H., de Voogt W.G., van der Kooij A.J. et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? // *J. Mol. Med. (Berl.)*– 2005.– Vol. 83.– P. 79–83.

100. Van der Zwaag P.A., van Rijsingen I.A., de Ruiter R. et al. Recurrent and founder mutations in the Netherlands-Phospholamban p.Arg14del mutation causes arrhythmogenic cardiomyopathy // *Neth Heart J.*– 2013.– Vol. 21.– P. 286–293.

101. Van Hengel J., Calore M., Bauce B. et al. Mutations in the area composita protein alphaT-catenin are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34.– P. 201–210.

102. Van Rijsingen I.A., Arbustini E., Elliott P.M. et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2012.– Vol. 59 (5).– P. 493–500.

103. Van Veldhuisen D.J., Linssen G.C., Jaarsma T. et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with

preserved and reduced ejection fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 61.– P. 1498–1506.

104. Verma A., Kilicaslan F., Schweikert R.A. et al. Short- and long-term success of substrate-based mapping and ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia // *Circulation.*– 2005.– Vol. 111.– P. 3209–3216.

105. Vrtovec B., Poglajen G., Lezaic L. et al. Effects of intracoronary CD34+ stem cell transplantation in nonischemic dilated cardiomyopathy patients: 5-year follow-up // *Circ. Res.*– 2013.– Vol. 112.– P. 165–173.

106. Wordsworth S., Leal J., Blair E. et al. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model // *Eur. Heart J.*– 2010.– Vol. 31.– P. 926–935.

107. Zaidi A., Ghani S., Sheikh N. et al. Clinical significance of electrocardiographic right ventricular hypertrophy in athletes: comparison with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and pulmonary hypertension // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34.– P. 3649–3656.

108. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 48.– P. 247–346.

Надійшла 19.07.2014 р.

Альманах-2014: кардиомиопатии

O.P. Guttman¹, S.A. Mohiddin², P.M. Elliott¹

¹ *Inherited Cardiac Diseases Unit, The Heart Hospital, University College London, Лондон, Соединенное Королевство*

² *Department of Cardiology, The London Chest Hospital, Лондон, Соединенное Королевство*

Кардиомиопатии – заболевания миокарда, возникновение которых не может быть объяснено нарушением гемодинамики или поражением венечных артерий. Они представлены рядом морфологических (структурных) и функциональных фенотипов, в основе которых могут лежать генетические и негенетические механизмы. Ведущие тематики публикаций, изданных в 2012–2013 гг., похожи на те, которые освещались в Альманахе-2011, а именно: применение (и интерпретация) генетического тестирования, разработка и внедрение новейших неинвазивных методов визуализации, а также использование сывороточных биомаркеров для диагностики и прогнозирования. Важной инновацией, с момента выхода последнего альманаха, является разработка более современных, усовершенствованных моделей прогнозирования неблагоприятных клинических событий.

Ключевые слова: кардиомиопатия, гипертрофическая, дилатационная, диагностика, лечение, внезапная сердечная смерть, выживание.

Almanac 2014: cardiomyopathies

O.P. Guttman¹, S.A. Mohiddin², P.M. Elliott¹

¹ *Inherited Cardiac Diseases Unit, The Heart Hospital, University College London, London, UK*

² *Department of Cardiology, The London Chest Hospital, London, UK*

Cardiomyopathies are myocardial disorders that are not explained by abnormal loading conditions and coronary artery disease. They are classified into a number of morphological and functional phenotypes that can be caused by genetic and non-genetic mechanisms. The dominant themes in papers published in 2012–2013 are similar to those reported in Almanac 2011, namely, the use (and interpretation) of genetic testing, development and application of novel non-invasive imaging techniques and use of serum biomarkers for diagnosis and prognosis. An important innovation since the last Almanac is the development of more sophisticated models for predicting adverse clinical events.

Key words: cardiomyopathy, hypertrophic, dilated, diagnosis, treatment, sudden cardiac death, survival.