поражение.

V.T. Kulachek, L.O. Zub, V.O. Kalugin, M.V. Patratiy

The Method of Early Diagnosis of Tubulo-Interstitsialnyh Kidney Lesions in Patients with Rheumatoid Arthritis

Department of Internal Medicine (Head of the Department- Prof. Fediv O.I.) Bukovinian state medical university

Abstract. The article presents the results of studies of early detection markers tubulointerstitial renal lesions in patients with rheumatoid arthritis (RA) . The goal was to develop an effective method for early diagnosis of tubulointerstitial renal lesions in patients with RA. 124 patients were examined with RA II-III degree of activity. According to the results of examination patients were divided into four groups depending on the presence and become chronic kidney disease (CKD). The comparison group consisted of 20 healthy persons. Besides conventional studies to determine the level of transforming growth factor -β1 (TGF -β1) in the blood and β2-microglobulin in blood and urine by ELISA analysis. There was a significant increase in the level of β_2-microglobulin blood of RA patients with renal impairment compared to patients with no indicators of renal pathology. Found increased levels of β_2-microglobulin urine indicators MDM increased stage of CKD, respectively. The most significant changes noted in RA patients with CKD stage III. Determined that the content of TGF- β1 in the blood of RA patients > 120 pg / ml indicates the progression of CKD. Consequently, the determination of TGF -I1 in the blood and βI2-microglobulin in blood and urine is an important biomarker for tubulo-interstitial renal disease in patients with RA. These studies provide the ability to detect kidney disease in the early stages of its formation, which further allows enough time to prescribe adequate treatment and prevent kidney complications in RA patients.

Key words: rheumatoid arthritis, β2-microglobulin, transforming growth factor-β_1, tubulo-interstitial lesions

Надійшла 24.02.2014 року.

УДК: 616.12.008.46

Середюк Н.М., Василюк С.Я., Бензар М.Р.

Лівошлуночкова некомпактна кардіоміопатія

Кафедра внутрішньої медицини №2 та медсестринства
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»
siversan@gmail.com

Резюме: Лівошлуночкова некомпактна кардіоміопатія - це генетична кардіоміопатія, яка характеризується порушенням ендоміокардіального морфогенезу, гіпертрофією та гіпокінезією міокарда лівого шлуночка, його надмірною трабекулярністю і утворенням широких міжтрабекулярних порожнин.

Ключові слова: лівошлуночкова некомпактна кардіоміопатія, клініка, діагностика, лікування.

Лівошлуночкова некомпактна кардіоміопатія (ЛНК) (англ. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy – LVNC) або синдром некомпактності міокарда або губчаста кардіоміопатія - це генетична кардіоміопатія, яка трапляється як у дітей, так і в дорослих та характеризується порушенням ендоміокардіального морфогенезу, гіпертрофією та гіпокінезією міокарда лівого шлуночка, його надмірною трабекулярністю і утворенням широких міжтрабекулярних порожнин.

Класифікація. Згідно з класифікацією ВООЗ МКХ-10 (2010 рік) ЛНК кодується шифром «I42.8» - інші кардіоміопатії. Американська Асоціація Серця (AHA, 2006) відносить ЛНК до генетичних кардіоміопатій.

Розвиток серця. Під час свого розвитку серцевий м'яз плода певний час перебуває у стані некомпактності (губчасто-сітчаста структура з переплетених волокон міокарда), який триває з 4-го по 18-тий тиждень внутрішньоутробного розвитку. Губчасто-сітчаста структура є необхідною для живлення клітин серця за допомогою дифузії з крові, яка протікає поміж м'язевих пучків.

Під час нормального ембріонального розвитку губчасто-сітчаста трабекулярна структура зазнає значного ущільнення і перетворюється на тверду. Процес ущільнення особливо активно відбувається в шлуночках, зокрема в лівому шлуночку і протікає одночасно з розвитком коронарних артерій, які безпосередньо несуть кров до серцевого м'язу і таким чином живлять його.

Некомпактна кардіоміопатія є результатом порушення процесу ущільнення, який особливо активно відбувається в лівому шлуночку, проте менш, ніж в 50% випадків у процес може втягуватися і правий шлуночок [34]. Процес ущільнення поширюється від епікарду до ендокарду і від основи серця до його вершини.

Однак міокард не повністю ущільнюється. Залишаються певні серцеві м'язеві пучки, які виступають в порожнину шлуночка. Це явище називається трабекулярністю. На завершальному етапі розвитку серця, трабекулярність серця не перевищує 2-х міліметрів. В разі ж ЛНК трабекулярність (некомпактність) надмірно виражена.

Історія. Вперше ЛНК була описана у хворих з вродженими вадами серця і позначалася як неізольована ЛНК.

ЛНК як ізольований стан був вперше ідентифікований в 1984 році R.Engberding та F.Benber. Вони повідомили про 33-річну жінку, у якої була задишка при фізичному навантаженні і серцебиття. Дослідження показало, що інфаркт призвів до утворення синусоїд (некомпактності). Термін «синусоїди міокарду» вважається застарілим і в даний час він замінений на означення «патологічна трабекулярність». Термін «синусоїди міокарду» використовується лише тоді, коли трабекулярність сполучається з коронарними артеріями, тобто існує безпосередній зв'язок між шлуночками і просвітом коронарних артерій [1]. В Росії перший клінічний випадок такого сімейного захворювання був описаний Т.Н.Новиковой та ін. в 1998 р.

Епідеміологія. Не повністю зрозуміло наскільки поширеним є ЛНК серед населення. Деякі джерела припускають, що це 0,12 випадків на 100 000 [39]. За даними інших авторів [10], захворюваність на ЛНК коливається від 0,05 до 0,24%. В США приблизно на 2000 ЕхоКГ верифікують один випадок ЛНК.

Діагностика. Діагноз ставиться насамперед за наявності типових структурних порушень у серці (патологічної трабекулярності).

За даними патологоанатомічних досліджень, надмірна трабекулярність виявляється в 68% нормальних сердець [15]. Трабекулярність вважається патологічною за наявності більше трьох видимих трабекул, що розташовуються від верхівки серця до папілярних м'язів, однак подібну картину можна спостерігати лише в 4% нормальних сердець [7].

Стінка серця при ЛНК складається з двох пластів - тонкого компактного і товстого некомпактного. Некомпактний пласт утворений потовщеними трабекулами з глибокими міжтрабекулярними просторами в ділянці апікальних і середніх сегментів нижньої і бічної стінок лівого шлуночка.

Методи, що візуалізують серце, такі як ЕхоКГ чи МРТ є найбільш поширеними, оскільки при їх застосуванні візуалізується бішаровість структура потовщеної стінки лівого шлуночка, численні надмірно виражені трабекули з широкими міжтрабекулярними заглибинами. Переважна локалі-

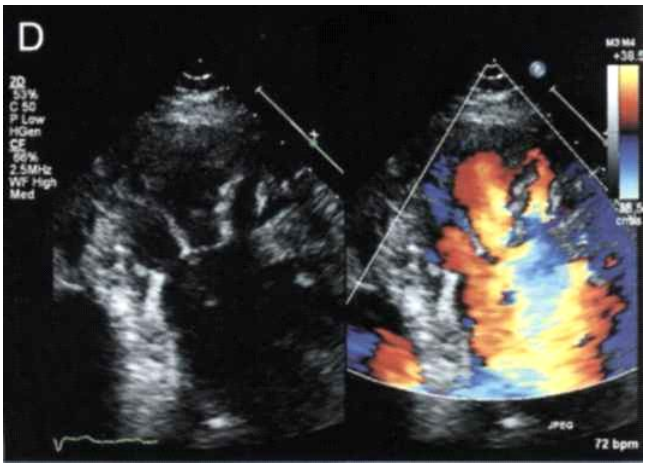

Рис. 1. Симптом «феєрверків» при кольоровій ЕхоКГ [цитовано за Hyung-Kwan Kim et al. [41]

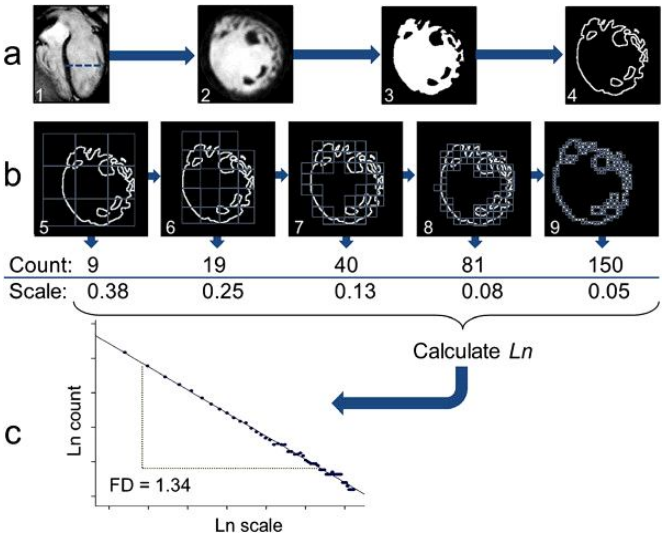

Рис. 2. Визначення фрактального розміру (цитовано за G.Captur, V. Muthurangu et al., 2013)

зація патологічного процесу - ділянка верхівки серця, нижня і бічна стінки лівого шлуночка [13].

Для діагностики ЛНК під час виконання ЕхоКГ розраховується відношення некомпактного пласту до компактного: «N/C>2», де «N» - некомпактний (трабекулярний), а «С» - компактний пласт лівого шлуночка. Розрахунок відношення некомпактного до компактного пласту проводиться в кінці систоли з парастернального доступу по короткій осі [13]. При ЕхоКГдослідженні міокард в ділянці змінених сегментів часто гіпокінетичний [25]. Відомі випадки, коли в патологічний процес втягується й міокард правого шлуночка [34].

На нашу думку, найбільш частою об'єктивною ознакою ЛНК є симптом «феєрверків» (рис. 1). Його виявляють при кольоровій ЕхоКГ. При цьому добре візуалізується велике розмаїття кольорових спектрів у вигляді різнобарвних променів, які то спалахують (діастола), то зникають (систола). Чим більш виражена трабекулярність і міжтрабекулярні заглибини, тим яскравішими є ехо-феєрверки.

Ми в своїй практиці використовуємо також метричний метод верифікації ЛНК. З цією метою вимірювали висоту трабекул і глибину міжтрабекулярних заглибин. Вираховують індекс X/Y в діастолі, де:

X – віддаль між епікардіальною поверхнею і дном трабекулярної заглибини;

Y- відстань між епікардіальною поверхнею і найбільшою трабекулою.

Норма: відсутність трабекул та заглибин (ніш) в ЛШ. За наявності ЛНК: 0,33–0,26 - верифікували «м'яку» некомпактність, 0,25–0,2 – «помірну», а в разі значення індексу X/Y< 0,2 – тяжку.

Під нашим спостереженням було троє хворих, в яких підозрювався діагноз ЛНК з наявністю незрозумілого прогресування серцевої недостатності (2 чол.), розвитку гострого коронарного синдрому у підлітковому віці (1 чол.). В усіх трьох хворих спостерігалися УЗ-симптоми трабекулярності та «феєрверків».

Діагностичне розмежування компактного і некомпактного міокарда наприкінці діастоли є складним завданням, тому пропонується використовувати дані E. Oechslin і співавторів (2000), якими виділено такі діагностичні критерії ЛНК: 1) відсутність супутньої патології серця, що призвела б до зміни структури міокарда; 2) виявлення біпластової структури потовщеної стінки лівого шлуночка - компактної і некомпактної частини міокарда при ЕхоКГдослідженні; 3) наявність численних надмірно виражених трабекул з глибокими міжтрабекулярними заглибинами; 4) виявлення міжтрабекулярних просторів при колірному допплерівському дослідженні серця – симптома феєрверків [9].

Для виключення верхівкової гіпертрофічної кардіоміопатії може бути використана черезстравохідна ЕхоКГ [21]. Іноді для діагностики ЛНК використовують контрастну ЕхоКГ [17]. Незважаючи на те, що ЕхоКГ є методом вибору в оцінці ЛНК, в даний час застосовується широкий спектр різних інструментальних методів діагностики даної патології, який включає контрастну вентрикулографію, мультислайдову комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансну томографію (МРТ) [7], міокардіосцинтиграфію, добове моніторування ЕКГ, електрофізіологічне дослідження, а також генетичне обстеження.

МРТ-діагностика. Розрізняють нефрактальні та фрактальні способи верифікації ЛНК. До нефрактальних відносять методи Петерсена і Джекваєра.

Метод Петерсена: всі 17 сегментів лівого шлуночка досліджують на наявність 2-х пластів (компактного і некомпактного); відношення некомпактного до компактного в діастолі в найбільш трабекульованому сегменті повинно складати більше 2,3, що і є діагностичним критерієм ЛНК [27].

Метод Джекваєра: розраховують компактну і трабекулярну масу міокарда лівого шлуночка і якщо трабекулярна маса перевищує 20% від усієї маси міокарда лівого шлуночка, то це слід вважати діагностичним критерієм ЛНК [11].

Фрактальний метод полягає в тому, що робляться МРТ-зрізи лівого шлуночка (рис. 2a). Кожен зріз піддається комп'ютерній реконструкції зі створенням контура міокарда. Кожен контур піддається фрактальному аналізу (заповнення контуру квадратиками) (рис. 2b). Згодом фрактальний розмір знаходять за формулою:

FD=lnC/lnS; (рис. 2c).

де FD - фрактальний розмір; ln – натуральний логарифм; C - кількість квадратиків; S - відношення площі квадратиків до площі малюнка;

Фрактальний розмір для стінки серця коливається в межах від одного до 2-х (одиниць Хаусдорфа). Переріз стінки серця більше 1, тобто містить численні трабекули і міжтрабекулярні заглибини, бо ж стінка не суцільна. Фрактальний розмір (FD) при ЛНК, зазвичай, складає більше 1.34 (на верхівці).

Дане дослідження дозволяє виявити ЛНК ще на доклінічній стадії, а також встановити важкість захворювання [4].

Результати МРТ характеризуються високим ступенем кореляції з даними ЕхоКГ при визначенні локалізації та ступеня вираженості сегментів з некомпактним міокардом. При цьому за інтенсивністю МРТ-сигналів в некомпактному міо-

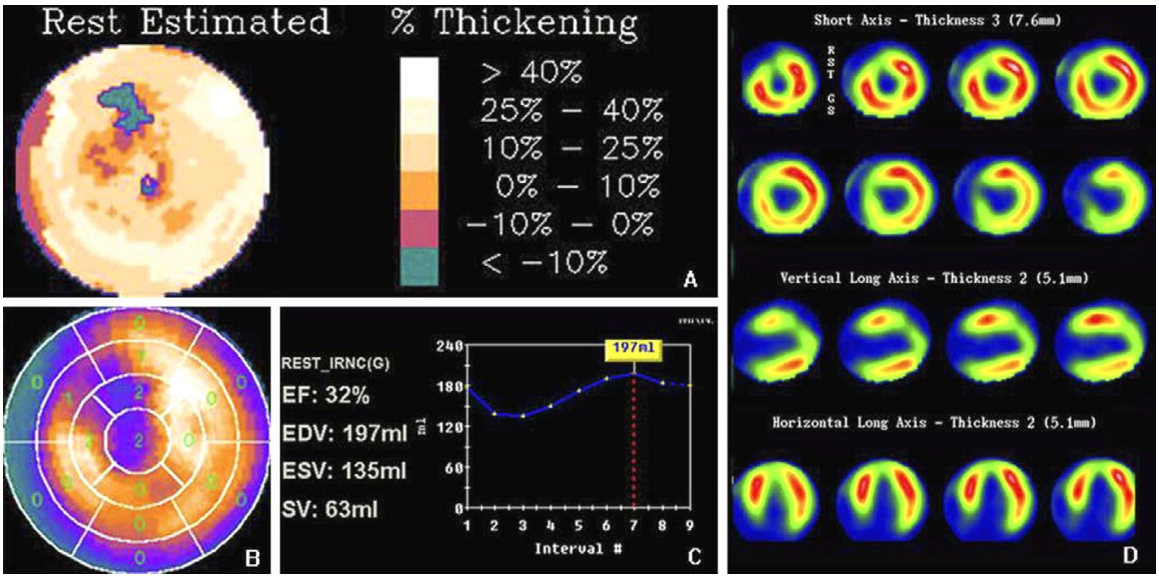

Рис. 3 Міокардіосцинтографія пацієнта з ЛНК (цитовано за J. Li, T. Li et al., 2013)

На рис. 3А представлено зображення глобальної гіпокінезії лівого шлуночка, передусім верхівки, передньо-перегородкових і передніх сегментів лівого шлуночка.

На рис. 3В представлена гіпоперфузія верхівки, передньої і передньо-перегородкової ділянки лівого шлуночка. Вираженість дефектів перфузії міокарда, зазвичай, визначають у відсотках від нормальної активності. В нормі (0) абсорбція радіо фармпрепаратів міокардом складає від 80 до 95%, при слабо зниженому накопиченні (1) - 65-79%, при помірно зниженому (2) - 50-65%, при значно зниженому накопиченні (3) - 35-50%, за відсутності накопичення фармпрепарату (4) - менше 30%. Загальна сума балів складає 8.

На рис. 3С подано зображення кінцевого діастолічного та систолічного об'ємів і лівошлуночкової кривої об'єму накопичення фармпрепарату міокардом.

Рис. 3D демонструє однофотонне емісійне КТ зображення дефектів перфузії в передньо-перегородковій і верхівковій ділянках лівого шлуночка з помітним збільшенням порожнини лівого шлуночка [18].

карді можна визначати ділянки з потенційно небезпечними аритміями [6].

Міокардіосцинтиграфія – використовується для візуалізації міокарда лівого шлуночка сцинтиграфічним методом на гамма-камері з використанням перфузійних та метаболічних радіофармпрепаратів (рис. 3).

Електрокардіографія (ЕКГ). Серед пацієнтів з ЛНК у 87-94 % виявляють зміни на ЕКГ. За даними ЕКГ при ЛНК можливі наступні зміни: відхилення електричної осі серця вліво, ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, атріовентрикулярна блокада різного ступеня, зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу, шлуночкова екстрасистолія, блокада лівої ніжки пучка Гіса, синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта, фібриляція передсердь та інші аритмії.

Механізм порушення внутрішньошлуночкової провідності у хворих з ЛНК остаточно не встановлений. Вважається, що причиною як повної атріовентрикулярної блокади, так і блокади лівої ніжки пучка Гіса є прогресування ендоміокардіального фіброзу, а оскільки ці зміни розвиваються поступово, то порушення провідності частіше спостерігаються у дорослих хворих.

Генетичне дослідження. Згідно з каталогу людських генів [26] ЛНК може зустрічатись в результаті мутацій в таких генах (табл. 1).

ЛНК також трапляється у хворих з синдромом Barth (2001), який викликаний мутацією в гені TAZ на хромосомі Xq28 [11].

Barth синдром є Х-зчепленим хромосомним захворюванням, який зазвичай характеризується дилатаційною кардіоміопатією з ендокардіальним фіброеластозом, переважно проксимальною скелетною міопатією, затримкою росту, нейтропенією і органічною ацидурією, зокрема 3-метилглутаконської кислоти. Ген TAZ кодує білок тафазин, який є необхідним структурним компонентом мембран скелетних і серцевих м'язів.

За новітньою інформацією ЛНК може поєднуватись із синдромом делеції 1q21.1 [33].

Розрізняють щонайменше 10 варіантів генної мутації при ЛНК.

Генна мутація ЛНК-1 [10, 16, 29] - це порушення утворення білка «альфа-дистробревіну» (кодується DTNA- геном). Відомо, що Альфа-дистробревін входить до складу ДПК (дистрофін-асоційованого білкового комплексу), який з'єднує цитоскелет м'язевого волокна з позаклітинним матриксом крізь клітинну мембрану. Функція альфа-дістробревіну полягає в формуванні і стабілізації синапсів, а також кластеризації нікотинових рецепторів ацетилхоліну. Варіант ЛНК-1 може зустрічатися без або в поєднанні з вродженими вадами серця.

Генна мутація ЛНК-2 [30, 31] - це порушення в гені між D11S1794 і D11S928 локусами геному людини. В цьому регіоні знаходяться два дуже важливі гени: один з яких кодує м'язевий LIM-білок, а інший SOX-6. Передбачають, що ген-мутант при цьому варіанті ЛНК знаходиться в 11p15, тобто в 1-ій субодиниці 5-тої смуги короткого плеча 11-тої хромосоми.

Генна мутація ЛНК-3 [2, 39] – це порушення білка «LIM-домен зв'язування 3» (кодується LDB-3 геном). Функцією білка «LIM-домен зв'язування 3» є взаємодія з альфа-актиніном [альфа-актинін необхідний для прикріплення актинових філаментів до Z ліній в скелетних м'язевих клітинах і до щільних тілець в гладких м'язевих клітинах] через його N-кінцевий PDZ-домен та із протеїнкіназою С (здійснює фосфорилювання гідроксильних груп амінокислот) через С-кінцевий PDZ-домен. Може зустрічатися з або без дилатаційної кардіоміопатії.

Генна мутація ЛНК-4 [16, 22] – це порушення «альфа-актинін серцевого м'язу 1» (кодується ACTC-1 геном) . Білок, що кодується цим геном, належить до родини актину, яка складається з 3-х основних груп лізоформ актину (альфа, бета, гамма). Альфа-актинін знаходяться в м'язевих тканинах і є основною складовою скорочувального апарата глад-

Таблиця 1. Мутації в генах і їх локалізація при ЛНК (цитовано за OMIM® Online Mendelian Inheritance in Man® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders [31])

Локалізація	Фенотип	Ген/Локус
18q12.1	Лівошлуночкова некомпактність 1, з або без вроджених вад серця	DTNA, D18S892E, DRP3, LVNC1
11p15	Лівошлуночкова некомпактність 2	LVNC2
10q23.2	Лівошлуночкова некомпактність 3, з або без вроджених вад серця	LDB3, ZASP, CYPHER, KIAA01613, CMD1C, LVNC3, MFM4
10q23.2	Кардіоміопатія, дилатаційна, 1C	LDB3, ZASP, CYPHER, KIAA01613, CMD1C, LVNC3, MFM4
15q14	Лівошлуночкова некомпактність 4	ACTC1, CMD1R, CMH11, ASD5, LVNC4
15q14	Кардіоміопатія, дилатаційна, 1R	ACTC1, CMD1R, CMH11, ASD5, LVNC4
14q11.2	Кардіоміопатія, дилатаційна, 1S	MYH7, CMH1, MPD1, CMD1S, SPMM, SPMD
14q11.2	Лівошлуночкова некомпактність 5	MYH7, CMH1, MPD1, CMD1S, SPMM, SPMD
1q32.1	Лівошлуночкова некомпактність 6	TNNT2, CMH2, CMD1D, RCM3, LVNC6
1q32.1	Кардіоміопатія, дилатаційна, 1D	TNNT2, CMH2, CMD1D, RCM3, LVNC6
18q11.2	Лівошлуночкова некомпактність 7	MIB1, MIB, DIP1, KIAA1323, LVNC7
1p36.32	Лівошлуночкова некомпактність 8	PRDM16, MEL1, LVNC8, CMD1LL
1p36.32	Кардіоміопатія, дилатаційна, 1LL	PRDM16, MEL1, LVNC8, CMD1LL
15q22.2	Лівошлуночкова некомпактність 9	TPM1, CMH3, CMD1Y , LVNC9
15q22.2	Кардіоміопатія, дилатаційна, 1Y	TPM1, CMH3, CMD1Y , LVNC9
11p11.2	Кардіоміопатія, дилатаційна, 1MM	MYBPC3, CMH4, CMD1MM, LVNC10
11p11.2	Лівошлуночкова некомпактність 10	MYBPC3, CMH4, CMD1MM, LVNC10

ких м'язевих клітин. Бета- та гамма-актиніни беруть участь у формуванні цитоскелету клітини. Може зустрічатися з або без дилатаційної та гіпертрофічної кардіоміопатії.

Генна мутація ЛНК-5 [16, 28] – це порушення «міозину важкого ланцюга 7» (кодується MYH7 геном). MYH7 ген кодує важкий ланцюг бета міозину (МНС-β) (повільна серцева ізоформа міозину важкого ланцюга). В залежності від відносної чисельності МНС-β і МНС-α [МНС-α кодується геном MYH6] є швидкість скорочення серцевого м'язу. Під час розвитку плода МНС-β формується найбільш часто в шлуночках. В той же час МНС-α розвивається і в передсердях. Цим і пояснюється різна швидкість скорочення передсердь і шлуночків при повній блокаді АВ-вузла. При цьому порушені відбувається патологічне формування МНС- в передсердях і вони через 1-5 тижнів деактивують МНС-α ізоформи важкого ланцюга. Дана патологія звичайно проявляється в більш пізньому віці, можливо, через викликані зміни функції щитоподібної залози або фізичного стресу і може зустрічатися з або без дилптаційної та гіпертрофічної кардіоміопатій.

Генна мутація ЛНК-6 [19, 37] - це порушення тропоніну Т2 (кодується TNNT2 геном). Функція тропоніну Т2 полягає у формуванні тропонін-міозинового комплексу і певному розташуванні його відносно актинових волокон. Види тропонінів: тропонін С може зв'язувати кальцієві іони Са 2+, виробляючи структурні зміни в тропоніні І; тропонін Т, що зв'язується з тропоміозіном, утворюючи з ним тропонін-тропоміозиновий комплекс. Тканиноспецифічні підтипи Тропоніну Т: повільний скелетний тропонін Т1, кодує ген TNNT1; серцевий тропонін Т2, кодує ген TNNT2; швидкий скелетний тропонін Т3, кодує ген TNNT3. Тропонін І зв'язується з актином в тонких філаментах, утримуючи таким чином тропонін-тропоміозиновий комплекс на місці.

Генна мутація ЛНК-7 [20] – це порушення утворення ферменту «Е3 убіквітин-протеїн лігази» (кодується MIB1- геном). Е3 убіквітин-протеїн лігаза є ферментом, який регулює ендоцитоз NOTCH лігандів (JAG1, JAG2, DLL1, DLL3, DLL4). Ендоцитоз NOTCH лігандів активує NOTCH білки (NOTCH 1, NOTCH 2, NOTCH 3, NOTCH 4) - односторонні трансмембранні рецептори, які регулюють долю клітини. Функція Е3 убіквітин-протеїн лігази полягає в регуляції долі клітини.

Генна мутація ЛНК-8 [3, 32] - це порушення «PR-домен зв'язуючого білка 16» (кодується геном PRDM16). Білок «PR-домен зв'язуючий білок 16» (PRDM16) є цинк-стабілізуючим фактором транскрипції. PRDM16 контролює долю клітини: перетворення її в м'язеву чи в коричневу жирову клітину. Надмірне виділення PRDM16 в м'язевій клітині призводить до втрати властивостей типових для м'язевої клітини і сприяє диференціації її в буру жирову клітину. Цей процес є зворотно скерованим.

Генна мутація ЛНК-9 [29] - це порушення білка «альфа 1 спіралі тропоміозину» (кодується геном TPM 1). Тропоміозин – це фібрилярний білок, який складається з 2-х переплетених альфа-ланцюгів. Тропоміозин зв'язується в один комплекс з F-актином в ділянці згину молекули, забезпечуючи його стабільність. По довжині тропоміозин дорівнює 7 субодиницям G-актину, при цьому він контактує тільки з однією з нитковидних структур F актину. Тропоміозин разом з тропонінами діє в регуляції взаємодії актина з міозином.

Генна мутація ЛНК-10 [8, 23] – це порушення білка серцевої ізоформи «міозин-зв'язуючий білок С» (кодується геном MYBPC3). «Міозин-зв'язуючий білок С» є міозин-асоційований білок знайдений в поперечному мості опорної зони (С- область) в А пучках поперечно-смугастих м'язів. Він знаходиться в регульованих просторових інтервалах, виступає в якості «обруча на бочці» і утримує товсті нитки разом. MYBPC3 - це серцева ізоформа, яка знаходиться виключно в серцевому м'язі. Ругуляторне фосфорилювання серцевої ізоформи в природних умовах цАМФ-залежною протеїнкіназою при адренергічній стимуляції можна пов'язати з модуляцією серцевих скорочень.

Диференційний діагноз. ЛНК слід диференціювати з: дилатаційною і гіпертрофічною кардіоміопатією, тромбозом лівого шлуночка, додатковими трабекулами, аномально розташованими хордами, персистуючими синусоїдами при аномальному відходження лівої коронарної артерії від легеневого стовбура, атрезією легеневої артерії при інтактній міжшлуночковій перегородці, пухлинами серця [36].

Клініка. Суб'єктивні симптоми при ЛНК мають широкий діапазон. Відмінності в симптомах між дорослими і дітьми є наступні: дорослі частіше страждають на серцеву недостатність, а діти на систолічну дисфункцію лівого шлуночка.

ЛНК вперше виявляється при рутинних дослідженнях як «випадкова знахідка». Проте найчастіше основними клінічними проявами даної патології є серцева недостатність (73%), шлуночкові аритмії (40%), системний або легеневий емболізм (33%).

Прогресуюча серцева недостатність є однією з основних ознак даного захворювання. За результатами дослідження, що включало 34 хворих з ЛНК в осіб дорослої популяції, серцева недостатність виявлена в 62 % випадках. При цьому у 35% хворих встановлено III - IV функціональний клас серцевої недостатності за класифікацією NYHA [25].

Для хворих з ЛНК характерне порушення систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка. Причинами систолічної дисфункції вважається хронічна ішемія міокарда, зумовлена порушенням коронарної мікроциркуляції. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка характеризується порушенням процесів розслаблення міокарда і сповільнення заповнення кров'ю лівого шлуночка в результаті наявності його патологічної трабекуляції.

Різноманітні порушення серцевого ритму і провідності зустрічаються у переважній більшості хворих з ЛНК. Серед них перше місце за частотою займають шлуночкові аритмії. Фібриляція передсердь відзначається у 25 % хворих, пароксизмальна або постійна форми шлуночкової тахікардії - у 47%. Електрофізіологічний механізм виникнення аритмій остаточно не з'ясований, але, можливо, він схожий з такими, що є при аритмогенній дисплазії правого шлуночка. Порушення систолічної функції лівого шлуночка в поєднанні з шлуночковою тахікардією може бути причиною раптової смерті.

Причиною системних і легеневих емболій при ЛНК найчастіше є фібриляція передсердь з подальшим формуванням тромбів в ділянці міжтрабекулярних заглибин, де швидкість кровоплину значно знижена [14]. При дослідженні трьох груп хворих з ЛНК частота тромбоемболічних ускладнень, включаючи цереброваскулярні ускладнення, транзиторну ішемічну атаку, легеневу емболію та абдомінальний ішемічний синдром, варіювала від 21 до 38% [10].

Лікування. У зв'язку з тим, що етіологія і патогенез ЛНК остаточно не вивчені, лікування цього захворювання до теперішнього часу залишається неспецифічним і симптоматичним. Воно базується на корекції і профілактиці трьох його основних клінічних проявів: серцевої недостатності, аритмій і емболічних ускладнень. При лікуванні серцевої недостатності слід дотримуватися тих же принципів, що і при лікуванні хронічної серцевої недостатності іншої етіології.

У роботі M. Toyono і співавт. [35] показано, що застосування b-адреноблокатора карведілолу покращує діастолічну і систолічну функцію лівого шлуночка у хворих з ЛНК, зменшує ступінь гіпертрофії і вираженість трабекуляції, що покращує прогноз і якість життя хворих.

У хворих з різними видами аритмій, які можуть бути причиною раптової смерті і емболічних ускладнень, необхідні щорічні проведення добового моніторингу ЕКГ, призначення антиаритмічної терапії, імплантація кардіовертера-дефібрилятора.

Антикоагулянтна терапія показана всім хворим із встановленим діагнозом ЛНК, оскільки наявність патологічної трабекуляції і глибоких міжтрабекулярних просторів призводить до внутрішньошлуночкового тромбозу, що вимагає тривалої антикоагулянтної (варфарин, ривароксибан, дабігатран) та антитромбоцитарної терапії (аспірин+клопідогрель або празугрель або тикагрелол).

Все ж основною причиною госпіталізації хворих з ЛНК є прогресуюча серцева недостатність, яка може призвести до летального результату. Тому трансплантація серця показана хворим з ЛНК при прогресуючій, рефрактерній до лікування серцевій недостатності. В даний час описується дев'ять пацієнтів з ЛНК, яким проведена трансплантація серця. Серед них пацієнтка 21-річного віку, якій здійснена у 2007-мому році трансплантація серця в Стамбулі (Туреччина) [18] та дівчинка-реципієнт однорічного віку у 2008-мому році в клініці Сан-Пауло (Бразилія), якій проведено успішну трансплантацію серця від п'ятирічного хлопчика, що загинув внаслідок черепномозкової травми [24].

Вважається, що «рання» трансплантація серця і «рання» імплантація кардіовертера-дефібрилятора зможуть знизити ризик раптової смерті у хворих з ЛНК [5].

Прогноз. Зважаючи, що ЛНК є відносно новим захворюванням, його вплив на тривалість життя людини не вивчений. У дослідженні, в якому проводилося довгострокове спостереження за 34-ма пацієнтами з ЛНК - 35% померли у віці 42±40 місяців, а у 12% була здійснена пересадка серця у зв'язку з серцевою недостатністю [25]. Оскільки ЛНК є генетичним захворюванням, найближчі родичі хворого повинні проходити випробування для запобігання прогресування ЛНК. Проте довгостроковий прогноз для цих людей в даний час невідомий.

Література

1. Целуйко В. И. Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка / Целуйко И. В., Мищук Н. Е., Киношенко К. Ю. // Ліки України. – 2012. – № 6. - С. 22-27.
2. Arimura T., Hayashi T., Terada H., et al. Cypher/ZASP mutation associated with dilated cardiomyopathy alters the binding affinity to protein kinase C. J. Biol. Chem. 2004; 279: 6746-6752.
3. Arndt A.-K., Schafer S., Drenckhahn J.-D., et al. Fine mapping of the 1p36 deletion syndrome identifies mutation of PRDM16 as a cause of cardiomyopathy. Am. J. Hum. Genet. 2013; 93: 67-77.
4. Captur G., Muthurangu V., Cook C., et al. Quantification of left ventricular trabeculae using fractal analysis. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2013; 15(1): 36.
5. Conraads V., Paelinck B., Vorlat A. et al. Isolated non-compaction of the left ventricle: a rare indication for transplantation. J Heart Lung Transplant. 2001; 20: 904-907.
6. Daimon Y., Watanabe S., Takeda S. et al. Two-layered appearance of noncompaction of the ventricular myocardium on magnetic resonance imaging. Circulation Journal. 2002; 66: 619-621.
7. Finsterer J., Stollberger C. et al. Multidisciplinary diagnostic approach for left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. Yonsei Medical Journal. 2005; 46: 309-312.
8. Hershberger R. E., Norton N., Morales A., et al. Coding sequence rare variants identified in MYBPC3, MYH6, TNNC1, and TNNI3 from 312 patients with familial or idiopathic dilated cardiomyopathy. Circ. Cardiovasc. Genet. 2010; 3: 155-161.
9. Hyung-Kwan Kim, et al. Fireworks in the left ventricle: Doppler manifestation of left ventricular noncompaction.. J Am Coll Cardiol. 2009; 26; 53(21): 2009.
10. Ichida F. Left ventricular noncompaction. Circulation Journal. 2009; 73: 19-26.
11. Ichida F., Tsubata S., Bowles K., et al. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. Circulation. 2001; 103: 1256-1264.
12. Jacquier A, Thuny F, Jop B, et al. . Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. European Heart Journal. 2010; 15: 1098–104.
13. Jenni R., Oechslin E., Schneider J. et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular noncompaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. Heart. 2001; 86: 666-671.
14. Jian-Ming Li, Ting Li, et al. An Adult Patient with Left Ventricular Noncompaction detected on Radionuclide Myocardial Perfusion Imaging. Intern Med. 2013; 52: 661-665.
15. John M. Wainwright, Caitlin A. Czajka, Urvi B. Patel, Donald O. Freytes, Kimimasa Tobita, Thomas W. Gilbert, and Stephen F. Badylak. Tissue Engineering Part C. Methods. 2010: 16(3): 525-532.
16. Klaassen S., Probst S., Oechslin, E., et al. Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular noncompaction. Circulation. 2008. 117: 2893-2901.
17. Koo B.K., Choi D., Ha J. et al. Isolated noncompaction of the ventricular myocardium: contrast echocardiographic finding and review of the literature. Echocardiography. 2002; 19: 153-156.
18. Kursat Tigen, Tansu Karaahmet, Gokhan Kahveci et al. Left ventricular noncompaction: case of heart transplant. European Journal of Echocardiography. 2008; 9: 126-129.
19. Luedde M., Ehlermann P., Weichenhan D., et al. Severe familial left ventricular non-compaction cardiomyopathy due to a novel troponin T (TNNT2) mutation. Cardiovasc. Res. 2010; 86: 452-460.
20. Luxan G., Casanova J. C., Martinez-Poveda B., et al. Mutations in the NOTCH pathway regulator MIB1 cause left ventricular

noncompaction cardiomyopathy. Nature Med. 2013; 19: 193-201.

21. Maltaglita A., Peri M. Isolated noncompaction of the myocardium. Multiplane transesophageal echocardiography diagnosis in adult. Journal of the American Society of Echocardiography. 2000; 13: 1047-1049.

22. Monserrat L., Hermida-Prieto M., Fernandez X., et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. Europ. Heart J. 2007; 28: 1953-1961.

23. Morita H., Rehm H. L., Menesses A., et al. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. New Eng. J. Med. 2008; 358: 1899-1908.

24. Natasha Damбsio Fairbanks Barbosa, Estela Azeka, Vera Demarchi Aiello et al. Isolated left ventricular noncompaction: unusual cause of decompensated heart failure and indication of heart transplantation in the early infancy - case report and literature review. CLINICS. 2008; 63(1): 136-9.

25. Oechslin E.N., Attenhofer Jost C.H., Rojas J.R. et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. Journal of the American College of Cardiology. 2000; 36: 493-500.

26. OMIM® Online Mendelian Inheritance in Man® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders - http://omim.org/ : Copyright® 1966-2014 Johns Hopkins University — Режим доступу: http://omim.org/phenotypicSeries/604169. - Left ventricular noncompaction – 604169.

27. Petersen S.E., Selvanayagam J.B., Wiesmann F. et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. Journal of the American College of Cardiology. 2005; 15: 101–5.

28. Postma A. V., van Engelen K., van de Meerakker J., et al. Mutations in the sarcomere gene MYH7 in Ebstein anomaly. Circ. Cardiovasc. Genet. 2011; 4: 43-50.

29. Probst S., Oechslin E., Schuler P., et al. Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not predict clinical phenotype. Circ. Cardiovasc. Genet. 2011; 4: 367-374.

30. Sasse-Klaassen S., Probst S., Gerull B., et al. Novel gene locus for autosomal dominant left ventricular noncompaction maps to chromosome 11p15. Circulation. 2004; 109: 2720-2723.

31. Sasse-Klaassen, S., Gerull B., Oechslin E., et al. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium in the adult is an autosomal dominant disorder in the majority of patients. Am. J. Med. Genet. 2003; 119A: 162-167.

32. Seale P., Bjork B., Yang W., Kajimura S., et al. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. Nature. 2008; 454: 961-967.

33. Soemedi R. et al. DPhenotype-Specific Effect of Chromosome 1q21.1 Rearrangements and GJA5 Duplications in 2436 Congenital Heart Disease Patients and 6760 Controls. Human Molecular Genetics. 2012; 1;21(7):1513-20.

34. Stollberger C., Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation /noncompaction. Journal of the American Society of Echocardiography. 2004; 17: 91-100.

35. Toyono M., Kondo C., Nakajima Y. et al. Effects of carvedilol on left ventricular function, mass, and scintigraphic findings in isolated left ventricular noncompaction. Heart. 2001; 86: e4.

36. Tsui K.L., Chan K.K., Leung T.C. et al. Isolated ventricular noncompaction presenting with ventricular tachycardia. Hong Kong Med J. 2003; 9:137-140.

37. Uro-Coste E., Arne-Bes M.-C., Pellissier J.-F., et al. Striking phenotypic variability in two familial cases of myosin storage myopathy with a MYH7 leu1793pro mutation. Neuromusc. Disord. 2009; 19: 163-166.

38. Weiford B.C., Subbarao V.D., Mulhern K.M. Noncompaction of the ventricular myocardium. Circulation. 2004; 109 (24): 2965–71.

39. Xing Y., Ichida F., Matsuoka T., et al. Genetic analysis in patients with left ventricular noncompaction and evidence for genetic heterogeneity. Molec. Genet. Metab. 2006; 88: 71-77.

Середюк Н.М., Василюк С.Я., Бензар М.Р.

Левожелудочковая некомпактная кардиомиопатия

Кафедра внутренней медицины № 2 и медсестринства
ГВУЗ «Ивано -Франковский национальный медицинский университет»
siversan@gmail.com

Резюме: Левожелудочковая некомпактная кардиомиопатия - это генетическая кардиомиопатия, которая характеризуется нарушением эндомиокардиального морфогенеза, гипертрофией и гипокинезией миокарда левого желудочка, его чрезмерной трабекулярностью и образованием широких межтрабекулярных полостей.

Ключевые слова: левожелудочковая некомпактного кардиомиопатия, клиника, диагностика, лечение.

N.M. Serediuk, S.Ya. Vasyliuk, M.R. Benzar

Left Ventricular Noncompaction Cardiomyopathy

Department of Internal Medicine No.2 and Nursing
Ivano-Frankivsk National Medical University
siversan@gmail.com

Abstract. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy is a genetic cardiomyopathy, which is characterized by impaired endomyocardial morphogenesis, hypertrophy and left ventricular hypokinesia, its excessive trabeculation and the formation intertrabeculating cavities.

Keywords: left ventricular noncompaction cardiomyopathy, symptoms, diagnosis, treatment.

Надійшла 31.03.2014 року.

УДК:615.273+616-08+616.12-008.313

Середюк Л.В., Середюк Н.М.

Нові оральні антикоагулянти в лікуванні хворих на фібриляцію передсердь

Кафедра внутрішньої медицини №2 та медсестринства (зав. каф.-проф. І.П.Вакалюк)
ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет"

Резюме. Нові оральні антикоагулянти є важливими фармпрепаратами для профілактики інсульту та системних емболій у хворих з неклапанною фібриляцією передсердь. Донедавна для запобігання та лікування тромбоемболій у хворих з фібриляцією передсердь застосовувалися антагоністи вітаміну К, зокрема, варфарин. Разом з тим вузьке терапевтичне вікно, потреба довічного моніторингу коагуляції та негативна взаємодія з багатьма харчовими продуктами і фармпрепаратами обмежує його використання. До того ж тривале вживання варфарину та його антагонізм щодо вітаміну К, який є регулятором елімінації кальцію з організму, може сприяти кальцинозу коронарних артерій та клапанного апарату серця. У зв'зку з цим в сучасних умовах активно застосовують нові оральні антикоагулянти — дабігатран, ривароксабан, апіксабан. Їх ефективність та безпечність доведена в рандомізованих клінічних дослідження: RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE.

Ключові слова: фібриляція передсердь, системна емболія,інсульт,нові оральні антикоагулянти.

Поширеність фібриляції передсердь в розвинених країнах світу сягає 1,5-2%, середній вік хворих неухильно зростає (75- 85 років). Ця аритмія збільшує ризик інсульту в 5 разів, а застійної серцевої недостатності - в 3 рази [1]. Довгий час для попередження фатальних емболій у хворих з ФП