

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Кардіоміопатії: сучасний погляд на питання класифікації, етіології, діагностики та диференційної діагностики

Частина I



К. М. Амосова

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Огляд літератури містить аналіз і зіставлення останньої міжнародної номенклатури і класифікацій кардіоміопатій (КМП). Значну увагу приділено висвітленню спектра генетичних дефектів при різних фенотипах КМП, зокрема вторинних, а також характеристикі відносно рідкісних фенотипів та їхніх етіологічних чинників — рестриктивної КМП, аритмогенної КМП (дисплазії) правого шлуночка та ізольованої некомпактності лівого шлуночка із представленням їхніх сучасних діагностичних критеріїв. В обговоренні питань діагностики гіпертрофічної КМП особливу увагу приділено етапності змін характеристик її фенотипу в разі багаторічного перебігу й диференційній діагностиці з рестриктивною КМП у випадках суттєвого потовщення стінки лівого шлуночка при хворобах інфільтрації та накопичення.

Ключові слова: кардіоміопатія, гіпертрофічна кардіоміопатія, дилатаційна кардіоміопатія, рестриктивна кардіоміопатія, аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка, ізольована некомпактність лівого шлуночка.

За визначенням Європейського товариства кардіологів (ЄТК), кардіоміопатії (КМП) — це захворювання міокарда з порушенням його структури та функції за відсутності уражень коронарних судин, артеріальної гіпертензії (АГ), природжених і набутих вад серця [11]. Водночас визначення Американської асоціації серця (ААС), яким керується у своєму консенсусі і Всесвітня федерація серця (ВФС), розлогіше [3, 30]. Воно охоплює захворювання міокарда не лише з механічною дисфункцією, а й із біоелектричною, яка часто, хоч і не обов'язково, пов'язана з гіпертрофією міокарда шлуночків, що не відповідає за вираженість їхньому гемодинамічному навантаженню, та/або із дилатацією шлуночків. У цьому визначенні підкреслена також значна питома вага генетичних

порушень серед доволі гетерогенних етіологічних чинників КМП.

Класифікація і номенклатура

Розподіл КМП за фенотипом на дилатаційну (ДКМП), гіпертрофічну (ГКМП) і рестриктивну (РКМП) з додаванням аритмогенної КМП правого шлуночка (АКПШ) витримав випробування часом і залишається ключовим у цій систематизації, оскільки на ньому базується патогенетичне лікування (табл. 1). Цей розподіл поширюється і на КМП, при яких ураження міокарда — одне з багатьох інших уражень. Для їх позначення ААС використовує термін «вторинні КМП» на відміну від «первинних», тобто таких, що асоціюються з «винятковим або домінантним» ураженням серця [30]. Проте розподіл КМП на первинні і вторинні не прийнятий у номенклатурі ЄТК [11].

За відсутності чітких структурно-функціональних ознак одного з чотирьох фенотипів КМП позначають як некласифіковану. Цей п'ятий фенотип увійшов у номенклатуру як ААС, так і ЄТК. Найновішим поповненням переліку фенотипів

Стаття надійшла до редакції 27 травня 2016 р.

Амосова Катерина Миколаївна, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф., ректор Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, проф. кафедри 01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

© К. М. Амосова, 2016

Т а б л и ц я 1

Характеристики морфофункціональних фенотипів ДКМП, ГКМП і РКМП

Характеристика	ДКМП	ГКМП	РКМП
Об'єм порожнини ЛШ	↑↑	↓	N/↓
Товщина стінок ЛШ	N	↑↑*	N
Характер дисфункції	Систолічна (↓ скоротливості)	Діастолічна (↓ розслаблення міокарда й податливості)	Діастолічна (↓ податливості)
Фракція викиду ЛШ	↓/↓↓	↑/N	N
Інше	–	Часто – динамічний субаортальний градієнт систолічного тиску в ЛШ	Часто – потовщення ендокарда

↑ – підвищення, ↓ – зниження, N – норма.

* У більшості випадків – асиметрична гіпертрофія базальної частини міжшлуночкової перегородки.

КМП за рекомендаціями ААС стала так звана ізольована некомпактність (noncompaction) лівого шлуночка (ЛШ) [30], яку ЄТК зарахувало до некласифікованих КМП [11].

З урахуванням поширеності серед етіологічних чинників КМП всіх фенотипів генетичних пошкоджень ЄТК долучило до класифікації КМП (рис. 1) розподіл за етіологією на сімейні (генетичні) і несімейні (негенетичні) [11]. До останніх, зокрема, належать і ідіопатичні КМП, тобто КМП з нез'ясованою етіологією. За класифікацією ААС первинні КМП розподіляють на генетичні, змішані й набуті [30].

Класифікація Американської асоціації серця первинних кардіоміопатій (В. J. Maron та співавт., 2006)

Генетичні

- ГКМП
- АКПШ
- Некомпактність ЛШ
- Глікогенози
- Порушення провідності
- Мітохондріальні міопатії
- Патологія іонних каналів
 - Синдром довгого інтервалу QT
 - Синдром Бругада
 - Інші

Змішані (переважно негенетичні)

- ДКМП
- РКМП

Набуті

- Запальна (міокардит)
- Спричинена стресом (такоцубо)
- Перипаргальна
- Спричинена тахікардією
- У дітей матерів із ЦД 1 типу

При КМП описано більш ніж 400 дефектів у генах, які кодують структурні білки саркомерів, а також цитоскелету, десмосоми, оболонки ядер, і білки, що беруть участь у метаболізмі іонів кальцію та утворенні енергії в кардіоміоцитах (КМЦ) [4]. Кількість таких генних дефектів постійно зростає. У більшості випадків КМП незалежно від їх фенотипу визначається автосомно-домінантний тип успадкування, хоча можливі всі різновиди. Виняток становлять деякі вторинні КМП, які пов'язані з генетично зумовленими метаболічними порушеннями (хвороба Фабрі, Данона, мітохондріальні хвороби, дистрофінопатії, м'язові дистрофії, атаксія Фрідрейха). Їм притаманний автосомно-рецесивний або зчеплений зі статтю тип успадкування [6].

Важливою властивістю генетичних КМП є неповна пенетрантність. Остання визначається частотою експресії фенотипу за наявності відповідної мутації серед всіх її носіїв. При всіх фенотипах КМП пенетрантність пов'язана з віком. Унаслідок цього поява фенотипу КМП в дорослому віці за його відсутності в дитинстві і юнацтві не заперечує можливий генетичний характер КМП.

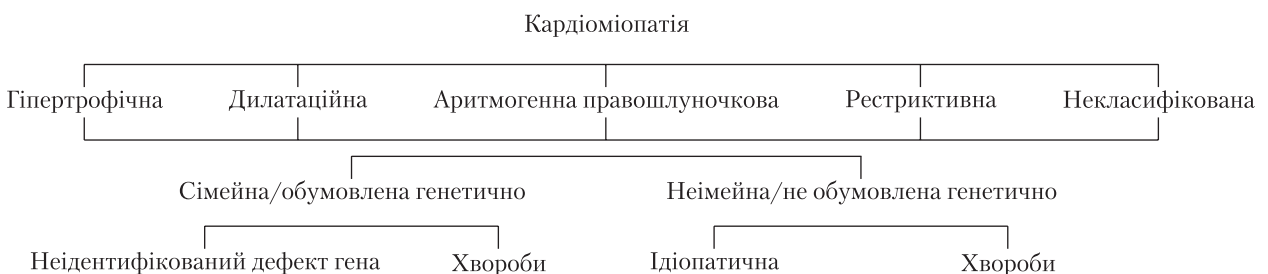


Рис. 1. Класифікація КМП ЄТК (Р. Elliott та співавт., 2008) [11]

Для всіх видів генетичних «ізолюваних» КМП межовим віком для вияву фенотипу вважають 50–60 років, тому планові обстеження неуражених близьких родичів пробанда рекомендують продовжувати до цього віку [6]. Клінічна експресія генотипу, тобто фенотипічні вияви і вік їхньої появи, варіює у вельми широких межах, імовірно, через наявність певних модифікаторів — генетичних, епігенетичних або чинників середовища.

Для інтеграції характеристики КМП за фенотипом, ураженими органами (окрім серця), наявністю молекулярно-генетичного дефекту, його характеру й типу успадкування ВФС у 2013 р. запропонувала класифікаційну систему під назвою MOGE(S) [3, 4]. Вона створена за принципом систематизації TNM в онкології і містить п'ять характеристик:

М (від «morpho») — за морфофункціональним фенотипом: Md — ДКМП, Mh — ГКМП, Ma — АКПШ, Mg — РКМП, Mnc — некомпактність ЛШ. ГКМП з еволюцією в ДКМП позначають Mh+d, клінічно здорових носіїв мутацій — Mo, випадки з невідомим фенотипом, наприклад, у померлих родичів — Mna (NA — non-available);

О (від «organ») — за ураженим (ураженими) органом (органами), наприклад: Oh — лише з ураженням серця (H — heart), Oh+m — серця і скелетних м'язів, Oh+n — серця й нервової системи, Oh+li (Li — liver) — серця й печінки. Для позначення здорових носіїв мутації використовують символ Oo (O — нуль), а саме MoOo, тому що немає ознак структурно-функціонального ураження серця;

G (від «genetic») — за типом успадкування, наприклад, Gad — за автономно-домінантним типом, Gar — автосомно-рецесивним, Gxl (X — linked) — зчеплення зі статтю. Спорадичні випадки позначають Gs або Gdn (DN — *de novo*), випадки, в яких сімейний анамнез невідомий або негативний, — Gu (U — unknown) і Gn (N — negative) відповідно, якщо сімейний анамнез не досліджували — Go (O — нуль);

E (від «etiology») — Eg позначає генетичну етіологію з додаванням за наявності відповідної інформації, позначення ураженого гена й конкретної мутації, наприклад, Eg-myh7 (p.Arg404Gly). Членів родини, які не є носіями мутації, виявленої у пробанда, позначають Eg-neg (neg — negative), за відсутності даних генетичного тестування — Eg-na. Для позначення негенетичних КМП зі встановленою етіологією використовують такі символи: Ev — КМП вірусної етіології з опцією позначення конкретного збудника (наприклад, Ev-cb3 — КМП внаслідок інфекції вірусом Коксаки групи B), Em — для верифікованого міокардиту, або так званої запальної КМП, Eai-s — запальна КМП, імовірно (S — suspected), автоімунної етіології (AI — autoimmune), Ea — КМП внаслідок набутого амілоїдозу (з додаванням типу амілоїда: A-K, A-L, A-SAA —

каппа, лямбда і сироватковий амілоїд A). Генетичний амілоїдоз як причину КМП описують символами Eg-A-TTR (тритиретин), а КМП внаслідок гемохроматозу — Eg-HFE;

S (від functional status) — за стадією хронічної серцевої недостатності (ХСН) відповідно до класифікації Американського коледжу кардіології (American College of Cardiology) спільно з ААС із подальшим позначенням функціонального класу за NYHA. Стадія А вказує на високий ризик ХСН за відсутності її симптомів і структурних уражень серця, В — на наявність безсимптомних структурних уражень, С — на наявність симптомних структурних уражень, D — на рефрактерну ХСН, яка потребує спеціальних втручань [22]. Наприклад, Sc-II позначає ХСН стадії С, II функціонального класу за NYHA.

На думку експертів ВФС, використання систематизації MOGE(S), яка інтегрує фенотипічний описи та іншу етіологічну належність КМП, має стимулювати лікарів до точного встановлення діагнозу із застосуванням генетичного тестування пацієнта і проведення фенотипічного скринінгу його родичів [3].

Генетичні дефекти та деякі інші етіологічні чинники різних за фенотипом кардіоміопатій

Гіпертрофічна кардіоміопатія

ГКМП трапляється значно частіше, ніж вважали раніше, і виникає в однієї людини на кожні 500 дорослих осіб [12]. У більшості з них це наслідок мутацій, які успадковуються за автосомно-домінантним типом. Частка випадків ГКМП із встановленими мутаціями, які налічують більше 400 в 15 генах, становить 40–60 % [6]. Ці мутації містяться практично винятково в генах, які кодують білки саркомерів: важких ланцюгів β-міозину (найчастіше), α-міозину, міозин-зв'язувального протеїну С, серцевих тропонінів I, С, Т, α-тропоміозину, актину тощо [17, 32]. Такі мутації виступають тригерами гіпертрофії міокарда, бо зумовлюють порушення енергетичного балансу КМЦ внаслідок, зокрема, збільшення потреби в АТФ для забезпечення адекватного ізометричного скорочення. Особливе місце посідають більшість мутацій у гені міозин-зв'язувального протеїну С (MYBPC3), які викликають зменшення продукції білків, потрібних для нормального функціонування саркомерів. Окремі патогенетичні механізми пов'язані з генетично зумовленим порушенням регуляції гомеостазу кальцію в КМЦ, що призводить до порушення релаксації та активації низки адаптаційних реакцій, які регулюються цими іонами [13].

Обов'язковий компонент патологічних змін у серці при ГКМП — ремоделювання дрібних коро-

нарних артерій, яке викликає мікросудинну дисфункцію. Доведено, що це ремоделювання генетично зумовлене й відносно незалежне від детермінованості розвитку гіпертрофії міокарда [31, 34].

Частка вторинних ГКМП становить 5–10%. Ці випадки не пов'язані з патологією білків саркомерів і зумовлені мультиорганными захворюваннями, серед яких переважають генетичні. Це хвороби накопичення – глікогенози (хвороба Помпе тощо) і лізосомальні хвороби (зокрема Фабрі), нейро-м'язові захворювання (зокрема атаксія Фрідрейха), мітохондріальні хвороби, амілоїдоз (сімейний – тип АТТР, сенільний – тип ТТР). ГКМП може виявлятися також у новонароджених матерів, хворих на цукровий діабет 1 типу, і бути пов'язаною з терапією стероїдами, такролімусом, гідроксихлорохіном та деякими іншими препаратами. У решті 25–30% випадків етіологія ГКМП залишається невідомою [12].

Дилатаційна кардіоміопатія

За результатами єдиного спеціально спланованого епідеміологічного дослідження, поширеність ДКМП становить 1:2700 [8], але за сучасними непрямими оцінками експертів, вона набагато вища – приблизно 1:250 [20].

Серед можливих етіологічних чинників ДКМП останнім часом найбільшу увагу привертають генетичні. Питому вагу таких випадків зараз оцінюють приблизно в 40% [32]. Встановлено мутації понад 35 генів, які можуть бути як успадкованими, так і спорадичними, а частота сімейних/генетичних випадків у реальності значно перевищує зареєстровану. Встановлено, що, незалежно від наявності або відсутності певного генотипу, фенотипічний скринінг кровних родичів пробанда за допомогою ЕКГ і ЕхоКГ дає змогу діагностувати сімейну ДКМП у 20–35% випадків «ідіопатичної» ДКМП [20].

У більшості пацієнтів із генетичною ДКМП виявляють мутації генів білків цитоскелету серця – титину (TTN), десміну, дистрофіну, білків Z-дисків тощо або білків, які зв'язують із цитоскелетом саркомери, наприклад, α -актину [17]. Найбільшу питому вагу мають мутації TTN – 25% серед сімейних і 18% – серед спорадичних випадків ДКМП [18]. Дефекти в генах білків цитоскелету переважно успадковуються за автосомно-домінантним типом і стають підґрунтям для розвитку дилатації шлуночків [17]. Проте при ДКМП подібно до ГКМП відбуваються і мутації генів білків саркомерів, а саме важких ланцюгів β -міозину (зокрема MYH7, MYH6), міозин-зв'язувального протеїну C (MYBPC3), серцевих тропонінів T, I та C (TNNT2, TNNI3, TNNC1), α_1 -ланцюга тропоміозину (TRPM1), α -актину (ACTC1), α -актиніну (ACTN2) тощо (рис. 2) [20]. Уражуються також гени білків внутрішньої оболонки ядер, таких як ламінін A/C – LMNA [41].

ДКМП, асоційована з мутаціями генів білків цитоскелету, на відміну від інших генетичних варіантів ДКМП, характеризується такими фенотипічними особливостями, як схильність до порушень провідності, передсердних і шлуночкових аритмій і раптової серцевої смерті, що потребує більш ранньої імплантації автоматичного кардіовертера-дефібрилятора [42]. Такі мутації поширені при м'язових дистрофіях (Емері – Дрейфуса, плечового поясу тощо) з відповідними ураженнями опорно-рухового апарату, які супроводжуються підвищенням рівня КФК і часто успадковуються автосомно-рецесивним шляхом [20, 21].

Є дані щодо генетичної детермінованості схильності до запального ураження міокарда при вірусних міокардитах з фенотипом ДКМП завдяки деяким генетичним дефектам, зокрема гена дистрофіну, і певним генетичним поліморфізмам – так званих Toll-рецепторів і генів гістосумісності MHC I і II [16].

Серед токсичних факторів як причин ДКМП у сучасному світі важливе місце посідають хіміотерапевтичні препарати, зокрема антрацикліни (доксорубіцин та ін.) і циклофосфан. Вважають, що їхня пошкоджувальна дія на міокард зумовлена оксидантним стресом і зменшенням транскрипції генів, які кодують синтез скоротливих білків. Дозозалежне незворотне ураження міокарда виникає у 1,7% пацієнтів [2, 7].

Токсичну ДКМП можуть зумовлювати також трастузумаб і низькомолекулярні інгібітори тирозинкінази – сунітиніб і сорафеніб. Трастузумаб, який використовують у таргетній терапії раку молочної залози, містить рекомбінантні моноклональні антитіла до рецептора епідермального фактора росту 2-го типу (HER2) і викликає порушення цілісності мітохондрій, виснаження запасів АТФ і зниження скоротливості міокарда з неспецифічними гістологічними змінами, зокрема запаленням (міокардит). Після відміни препарату систолічна функція міокарда значною мірою відновлюється [2, 24].

Унаслідок акумуляції результатів полімеразної ланцюгової реакції у хворих на міокардит як запальної ДКМП і так звану постміокардитичну ДКМП, при якій у міокарді за відсутності ознак запалення визначається вірусний геном, змінилося уявлення про характер найчастішої вірусної інфекції як причини цієї КМП. Крім ентеровірусів Коксакі групи В, це аденовіруси, парвовірус В19, вірус герпесу людини 6 і ВІЛ [9, 28].

Рестриктивна кардіоміопатія

РКМП – найбільш рідкісна КМП. Можливі етіологічні чинники РКМП систематизує класифікація S. S. Kushwaha та співавт. (1997) [27]:

1. «Міокардіальні» РКМП:

- неінфільтративні – зокрема ідіопатична, сімейна (генетична), РКМП на тлі системної склеродермії;

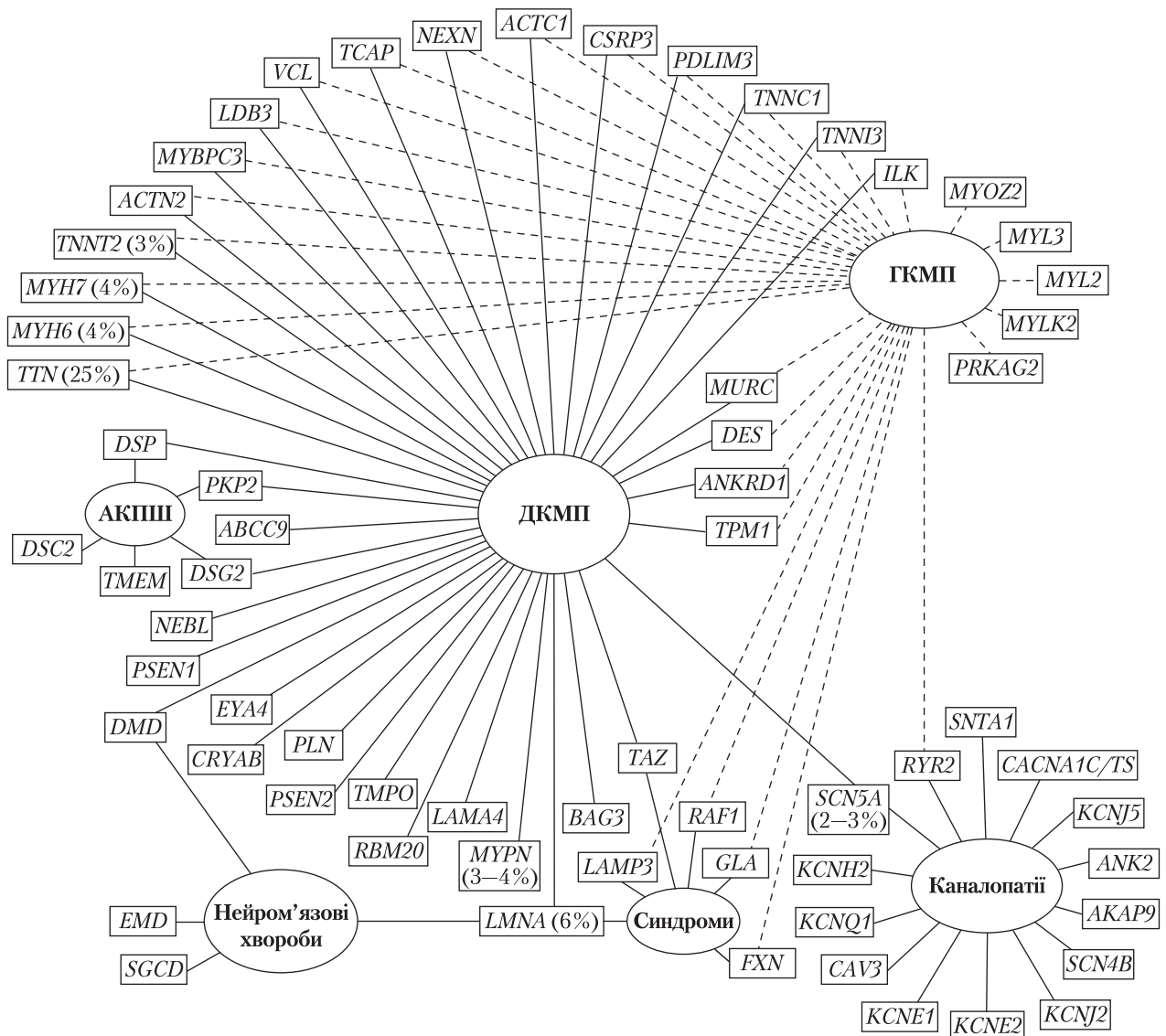


Рис. 2. Асоціація фенотипів КМП з генами, в яких ідентифіковані патологічні мутації (за R. Hershberger та співавт., 2013, зі змінами) [21]

- інфільтративні — при амілоїдозі, саркоїдозі, хворобах Гоше і Hurler;
 - при хворобах накопичення — гемохроматозі, глікогенозі, хворобі Фабрі.
2. Ендоміокардіальні РКМП:
- ендоміокардіальний фіброз;
 - гіпереозинофільний синдром;
 - при карциноідній хворобі серця;
 - унаслідок радіаційного опромінення, токсичного ефекту антрацикліну, ерготаміну, препаратів ртуті, бусульфану тощо.

При розподілі РКМП на сімейні і несімейні до перших належать первинні РКМП, зумовлені мутаціями генів білків десмосоми (так звані десмінопатії) і саркомерів, зокрема тропоніну I (TNNI3), а також сімейні випадки з невстановленими мутаціями, і вторинні РКМП на тлі сімейного амілоїдозу, гемохроматозу, глікогенозу і хвороби Фабрі [11].

Аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка

Медико-соціальне значення АКПШ, яка в Європі трапляється частіше, ніж первинна РКМП, зумовлене тим, що, попри відносну рідкісність (1:2000—1:10 000) [19], вона стає основною причиною раптової серцевої смерті в осіб до 35 років, особливо спортсменів [10]. За етіологією це практично винятково генетична КМП з автосомно-домінантним або рецесивним типом успадкування, зумовлена мутаціями переважно генів десмосоми, а також титину, ламініну А/С, трансформіного фактора росту, рецептора ріанодину тощо [32]. Вважають, що останні впливають на функцію натрієвих каналів і проведення імпульсів, що сприяє виникненню шлуночкових аритмій ще до розвитку макроскопічних змін правого шлуночка (ПШ) [40].

У значній частині пацієнтів у міокарді виявляють запальні зміни, імовірно, як реакцію на заги-

бель КМЦ шляхом апоптозу й некрозу. Проте доволі часта ідентифікація в міокарді вірусного геному свідчить про схильність до вірусного міокардиту, який здатний поглиблювати ураження міокарда і його дисфункцію [40]. Однак характер зв'язку АКПШ і вірусного міокардиту залишається нез'ясованим.

Діагностика й диференційна діагностика кардіоміопатії

Діагноз КМП встановлюють шляхом визначення за допомогою клінічного обстеження, ЕКГ, ЕхоКГ і, за показаннями, рентгенографії органів грудної клітки та магнітно-резонансної томографії (МРТ) як золотого стандарту певного фенотипу КМП і заперечення так званих фенокопій — ураження міокарда внаслідок ішемічної хвороби серця, АГ та вад серця. Другий етап — розгляд можливості генетичного походження цього фенотипу, що стосується не лише первинних («ізолюваних»), а й імовірно вторинних КМП, і диференційний діагноз первинних і конкретних вторинних КМП зі встановленням конкретних нозологій.

Для встановлення ймовірного сімейного характеру захворювання важливо прискіпливо зібрати сімейний анамнез для визначення можливих КМП у родичів, про що можуть свідчити випадки раптової смерті, ХСН та інсульту в молодому й середньому віці, а при мультиорганному захворюванні пробанда — також симптомів нез'ясованих уражень нервової системи, зору, слуху й ендокринної системи в родині. За наявності сімейних випадків можна отримати важливу інформацію щодо ймовірного характеру успадкування, що має певне диференційно-діагностичне значення. Для автосомно-домінантного типу характерна наявність уражених осіб у кожному поколінні, й імовірність передачі хвороби нащадкам становить 50%. Якщо хворий батько пробанда, автосомно-рецесивне і так зване матрилинеарне успадкування, яке властиве мітохондріальним захворюванням, можна заперечити. Ураження матері може свідчити і про автосомно-домінантний тип успадкування після заперечення мітохондріальних хвороб [39].

Члени однієї родини можуть мати різні фенотипи КМП, тобто ДКМП, ГКМП і РКМП. Така ситуація доволі рідкісна, але її наявність указує на ймовірні мутації генів білків саркомерів.

Відсутність сімейного анамнезу не заперечує генетичної КМП внаслідок можливості генетичного ураження з особливо низькою пенетрантністю, дефектів діагностики, передчасної смерті родичів з інших причин і нечисленності родини або можливості спорадичного випадку хвороби внаслідок нової мутації. Використання спеціальних генетичних досліджень відкриває перспекти-

ву не тільки для зменшення частки так званих ідіопатичних КМП, а й для ефективнішого скринінгу його родичів. Однак клінічну значущість має лише позитивний результат, і навіть у таких випадках цінність інформації щодо характеру мутації для визначення прогнозу і стратегії curaції доволі обмежена. Водночас роль ендоміокардіальної біопсії (ЕМБ), на яку раніше покладали великі надії, суттєво звузилася.

Дилатаційна кардіоміопатія

Фенотип ДКМП істотно відрізняється від ГКМП і РКМП, проте може бути ідентичним до фенотипу при АКПШ із бівентрикулярним або переважно лівошлуночковим ураженням [20, 21]. Диференційну діагностику починають із заперечення післяінфарктного кардіосклерозу, давньої неефективно лікованої АГ, а також первинного ураження клапанів та інших структур серця з ХСН. На ранніх стадіях у малосимптомних пацієнтів визначальна наявність дилатації ЛШ, а не зменшення фракції викиду (ФВ).

Гіпертрофічна кардіоміопатія

Заслугує на увагу той факт, що потовщення стінки ЛШ, насамперед симетричне, яке може бути доволі значним, необов'язково є наслідком гіпертрофії КМЦ, але може бути спричинене хворобами накопичення (Помпе, Фабрі тощо) та інфільтрації (амілоїдоз тощо), які часто вважають причинами лише РКМП. Це нерідко призводить до гіпердіагностики ГКМП як генетичного захворювання саркомерів, особливо у випадках домінування в клінічній картині патології серця.

Залишається проблема диференційної діагностики необструктивної ДКМП із АГ і «серцем атлета», які супроводжуються концентричною гіпертрофією ЛШ, а також з ізолюваною некомпактністю ЛШ. Диференціація з АГ особливо актуальна внаслідок схильності пацієнтів із первинною генетичною ГКМП до «м'якої» АГ, імовірно, через асоціацію з активацією симпатичної нервової системи, яка вважається властивою ГКМП.

На користь ГКМП свідчить гіпертрофія ПШ, максимальна товщина стінки ЛШ більше 15 мм в осіб європейської раси і більше 20 мм — негроїдної раси, невідповідність значної гіпертрофії з різкими порушеннями реполяризації на ЕКГ ступеню АГ. На ймовірну АГ вказує відсутність порушень реполяризації на ЕКГ і зворотний розвиток гіпертрофії через 6–12 міс жорсткого контролю АТ.

Для «серця атлета» прикметна наявність деякого збільшення порожнини ЛШ, незмінні наповнення й релаксація міокарда за даними доплерографії та відсутність порушень реполяризації [35].

У природному перебігу ГКМП I. Olivetto та співавт. (2012) виокремили чотири стадії [33] (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

Стадії природного перебігу ГКМП за I. Olivotto та співавт. (2012)

Характеристика	1-ша стадія	2-га стадія	3-тя стадія	4-та стадія
Сутність	Гіпертрофії немає	Класичний фенотип	Несприятливе ремоделювання	Маніфестна дисфункція
ФВ	N або > 65 %	> 65 %	50–65 %	< 50 %
МРТ із гадолінієм, «пізне підсилення» у відсотках до маси міокарда ЛШ	Відсутнє	0–5 %	10–15 %	25–50 %
Діастолічна функція	N, можливе ↓E'	N або релаксаційний тип, часто ↓E'	Псевдонормальний або рестриктивний тип, завжди ↓E'	Псевдонормальний або рестриктивний тип, значно ↓E'
Обструкція у виносному тракті*	Відсутня	Часто (у 70 %)	Рідше величина ΔP знижується і може зникати #	Відсутня, ΔP зникає #
Дилатація передсердь	Відсутня	Тільки ЛП, залежить від ΔP	Помірна або значна ЛП	Значна обох передсердь
Фібриляція передсердь і нестійка ШТ	Відсутня	Рідко	Часто	Дуже часто
Симптоми й функціональне обмеження	Відсутні	Варіюють залежно від ΔP	Варіюють, але зазвичай не виражені або помірні	Помірні або значні
Прогноз	N	ХСН рідко, РСС 0,5–1 % на рік	Варіює	Несприятливий, РСС 10 % на рік

ШТ – шлуночкова тахікардія, N – норма, E' – септальна швидкість E' за даними тканинного доплерівського дослідження, ΔP – субаортальний градієнт систолічного тиску, ЛП – ліве передсердя, РСС – раптова серцева смерть.

* У стані спокою або внаслідок провокації; # у динаміці спостереження.

Перша стадія, так звана ГКМП без гіпертрофії, визначається відсутністю ознак гіпертрофії ЛШ в осіб із мутаціями генів, які за результатами обстеження членів родини пацієнта здатні викликати ГКМП. У більшості випадків класичний фенотип виявляється у віці від 10 до 20 років, однак може бути відсутнім до 60 й навіть 70 років або не відбуватися взагалі [14]. Наголошують, що «ГКМП без гіпертрофії» не означає фенотип-негативність, оскільки зазвичай ЕКГ не цілком нормальна, під час доплер-ЕхоКГ виявляють незначні відхилення, зокрема порушення релаксації ЛШ і невелике збільшення лівого передсердя, а під час МРТ у частини хворих візуалізується початкова гіпертрофія ЛШ [14].

У 75 % хворих із первинною ГКМП (див. табл. 2) визначають так званий класичний фенотип (друга стадія) з ознаками значної гіпертрофії ЛШ за вольтажними критеріями ЕКГ, потовщенням стінки ЛШ від 15 мм, у більшості випадків – асиметричним, зазвичай у базальній частині міжшлуночкової перегородки [33]. Фенотип ГКМП охоплює також незначні структурні зміни апарату мітрального клапана, які сприяють утворенню мітрально-септального контакту під час систоли, ремоделювання передсердь і міокардальні «містки». При мікроскопії визначають хаотичне взаємне розташування гіпертрофованих КМЦ, що, однак, не специфічне

для ГКМП, ремоделювання судин мікроциркуляції та інтерстиціальний фіброз, ознакою якого є так зване пізне підсилення при МРТ із гадолінієм, площу якого можна оцінювати кількісно.

Збільшення ФВ > 65 % відображає гіпердинамічне скорочення ЛШ і не свідчить про підвищену скоротливість міокарда, що часто декларують при цій патології. До того ж у разі зменшення об'єму порожнини ЛШ визначення ФВ неточне. За винятком випадків різко вираженої субаортальної обструкції у спокої, ознаки діастолічної дисфункції ЛШ слабо виражені й зазвичай відповідають релаксаційному типу.

Приблизно в 70 % випадків під час доплер-ЕхоКГ виявляють ознаки систолічної обструкції у виносному тракті ЛШ у спокої або в ході провокаційних проб (Вальсальви, при переході у вертикальне положення, під час фізичного навантаження, після прийому нітрогліцерину). Проте невеликі величини субаортального градієнта тиску, особливо за його відсутності в базальних умовах, не специфічні для так званої обструктивної ГКМП.

У 10–15 % хворих з часом розвивається несприятливе ремоделювання ЛШ (третя стадія), що асоціюється зі збільшенням інтерстиційного фіброзу. Це маніфестується поступовим зниженням ФВ (до 50–65 %) і поглибленням діастолічної та мікросудинної дисфункції, спонтанним

зменшенням субаортального градієнта тиску, дилатацією лівого передсердя. Цей процес супроводжується погіршенням ознак ХСН, особливо різко – при розвитку фібриляції передсердь (див. табл. 2). Крім ХСН, значущими ускладненнями є аритмії із раптовою серцевою смертю і тромбоемболіями, зокрема інсультом.

Четверта (термінальна) стадія (end-stage, burn-out) – не обов'язковий етап клінічного перебігу ГКМП, трапляється приблизно у 5 % хворих незалежно від їхнього віку [33]. Вона характеризується зменшенням товщини стінки ЛШ, збільшенням його порожнини, зниженням ФВ < 50 % із повним зникненням обструкції та ознаками вираженої ХСН. Вважають, що важливу патогенетичну роль відіграє ішемія внаслідок мікросудинного ураження з апоптозом КМЦ і поширеним фіброзом міокарда.

Фенотип ГКМП у цій стадії представлений двома варіантами. Гіпокінетично-дилатаційний відповідає фенотипу ДКМП із помірною дилатацією ЛШ і певною резидуальною гіпертрофією за даними ЕхоКГ і МРТ. Фенотип гіпокінетично-рестриктивного варіанта наближається до фенотипу РКМП і маніфестується відносно незмінним об'ємом порожнини ЛШ, незначним зниженням ФВ і значною діастолічною дисфункцією за рестриктивним типом із суттєвою дилатацією обох передсердь.

Рестриктивна кардіоміопатія

На відміну від інших фенотипів КМП, РКМП має переважно функціональні (гемодинамічні) критерії [5]. Це виражена діастолічна дисфункція за рестриктивним типом унаслідок різкого збільшення жорсткості стінок шлуночків, зазвичай обох, зі значним підвищенням їхнього кінцево-діастолічного тиску, який можна оцінити неінвазивно за показником E/E' при незмінній релаксації міокарда. Крива діастолічного тиску в шлуночках під час його інвазивної реєстрації має характерний для так званого синдрому рестрикції вигляд «квадратного кореня», тому що наповнення жорстких шлуночків практично закінчується першою (із трьох) фазою швидкого наповнення, і, починаючи із середини діастолі, подальше підвищення діастолічного тиску в них не відбувається. Клінічно спостерігається тяжка ХСН із маніфестним венозним застоєм крові в обох колах кровообігу. Частиною фенотипу РКМП є також різка дилатація передсердь за нормальних або навіть зменшених розмірів порожнин шлуночків і нормальній ФВ.

На окрему увагу заслуговує подібність фенотипу РКМП, який визначається переважно за функціональним принципом, тобто за наявності клініко-гемодинамічного синдрому рестрикції, із частиною спектра фенотипу ГКМП, за якого гіпер-

трофія ЛШ, що визначає цей фенотип, супроводжується синдромом рестрикції. Такий «перехрест» фенотипів особливо показовий у випадках первинної РКМП внаслідок мутації генів білків саркомерів, зокрема TNNI3 (серцевий тропонін I) і, рідше, MYH7 (важкі ланцюги β-міозину), які властиві і ГКМП [5].

Частка пацієнтів із первинною генетичною ГКМП, яка має діастолічну дисфункцію ЛШ за рестриктивним типом, становить приблизно 2 %. Ці пацієнти відрізняються від більшості пацієнтів із ГКМП симетричністю й невеликою вираженістю гіпертрофії (< 15 мм) і тяжчим перебігом з високою летальністю, подібним до перебігу при ідіопатичній РКМП. Є дані, що за наявності ідентифікованих мутацій у такій категорії пацієнтів переважали мутації саме TNNI3 [26]. Це дало підстави A. Bahl та співавт. (2012) зарахувати пацієнтів із гіпертрофією міокарда, яка властива ГКМП, і синдромом рестрикції до фенотипу РКМП [5]. З такою позицією, однак, не погоджуються інші експерти, зокрема J. Kaski та співавт. (2012) [25].

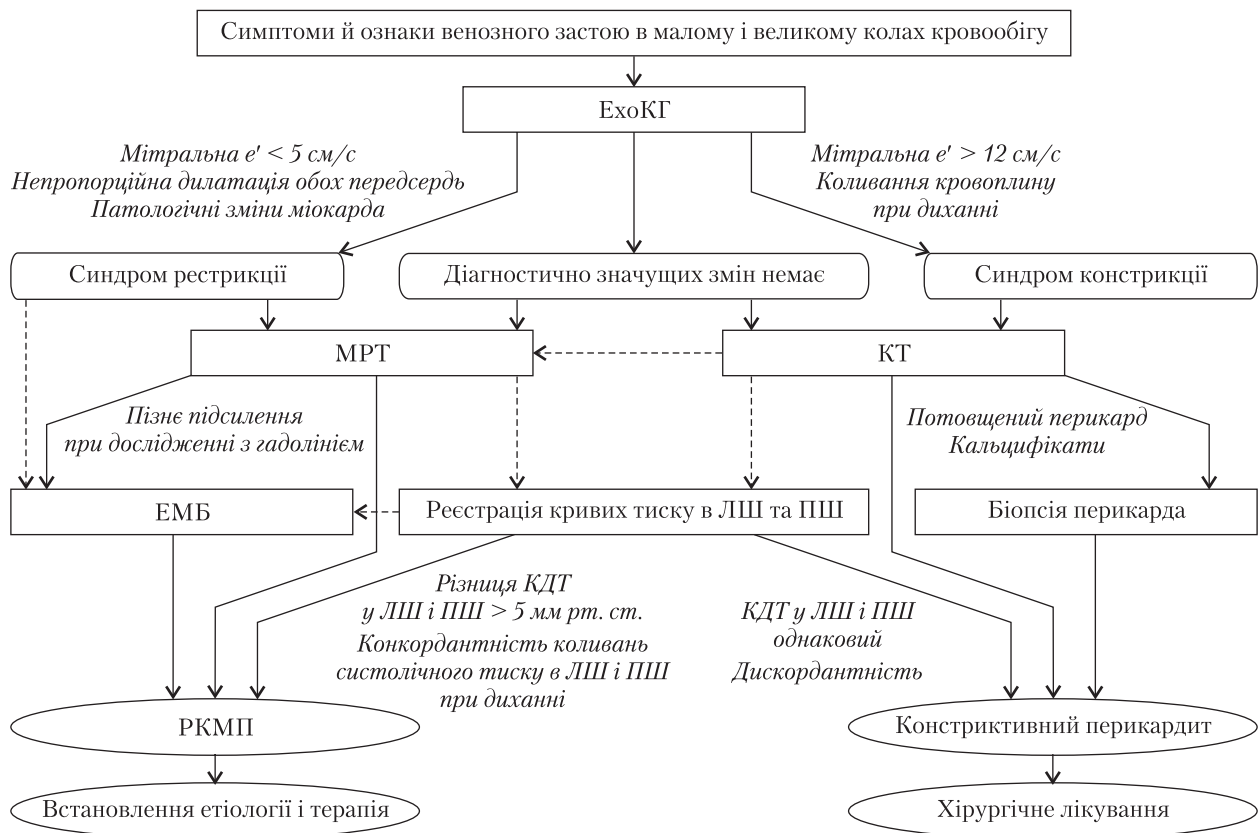
Клініко-гемодинамічний синдром рестрикції, властивий РКМП, потребує диференційної діагностики із синдромом констрикції через констриктивний перикардит. Відповідний алгоритм за D. Zwas та співавт. (2012) наведено на рис. 3 [43].

Аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка

Значущість ранньої діагностики цієї КМП зумовлена тим, що, попри рідкісність (1:2000 – 1:10 000), вона стає відносно частою причиною раптової смерті в осіб молодого віку, особливо у спортсменів, яка може бути першим клінічним виявом хвороби. Так, у дослідженні D. Cogrado та співавт. (2001) частка АКПШ серед причин раптової смерті в осіб віком до 35 років у північній Італії склала 22 % [10].

Серед перших симптомів, які з'являються в середньому у 35 років, превалюють серцебиття (57 %) і пресинкопе (21 %), імовірно, внаслідок порушень ритму, тоді як симптоми ХСН визначаються рідко (6 %), оскільки вона зазвичай розвивається відносно пізно [15, 40]. Як уже було зазначено, першим клінічним виявом може бути і раптова смерть.

У значній частині хворих (до 76 %) розвивається бівентрикулярне ураження із дилатацією обох шлуночків із переважанням дилатації ЛШ та його систолічною дисфункцією, що викликає значні труднощі під час диференційної діагностики з первинною ДКМП. Тому Товариство серцевого ритму (Heart Rhythm Society) разом із Європейською асоціацією серцевого ритму (European Heart Rhythm Association), а також декілька авторитетних експертів запропонували змінити назву АКПШ на «аритмогенну КМП» або «аритмогенні шлуночкові КМП» [1, 40].



КДТ – кінцеводіастолічний тиск

Рис. 3. Алгоритм ведення хворого з рестриктивним та/або констриктивним типом порушень кардіогемодинаміки [43]

Згідно з рекомендаціями ЄТК, до діагностичних критеріїв АКПШ належать:

1. Структурні зміни, які характеризуються вогнищевою або дифузною втратою КМЦ із заміщенням фіброзною та жировою тканиною. Під час ЕхоКГ і МРТ визначають дилатацію ПШ, яка починається з виносного тракту й супроводжується сегментарним або глобальним порушенням систолічного руху стінок ПШ. Діагностичне значення мають акінезія або дискінезія, тоді як гіпокінезію до уваги не беруть. Візуалізоване під час МРТ пізнє підсилення і, ймовірно, ознаки жирового переродження не належать до діагностичних критеріїв ЄТК, адже димовна інфільтрація не винятково специфічна для АКПШ.

2. Відповідні гістологічні зміни міокарда ПШ. Однак діагностична цінність ЕМБ значно обмежена через поширення структурних змін у міокарді із субепікардіальних шарів вільної стінки ПШ з великим обмеженням ураження міжшлуночкової перегородки, яка зазвичай стає субстратом для дослідження шляхом ЕМБ.

3. Порушення реполяризації у вигляді негативних зубців Т у відведеннях V1–V3 («великий критерій») чи V1–V2 або тільки в одному з відведень – V4, V5 чи V6 («малі критерії»).

4. Порушення деполаризації у вигляді так званих ε-хвиль (після зубців S) у відведеннях V1–V3 як «великих критеріїв» і подовження термінальної частини деполаризації шлуночків (від піку зубця S) більше за 55 мс у відведеннях V1–V3 та/або пізні потенціали шлуночків на сигнал-усередненій ЕКГ («малі критерії»).

5. Шлуночкові аритмії («малий критерій») більше за 500 ектопічних комплексів під час 24-годинного холтерівського моніторингу ЕКГ та/або шлуночкова тахікардія з морфологією блокади лівої ніжки пучка Гіса з поворотом електричної осі догори, тобто з негативною полярністю QRS у відведеннях II, III, aVF. У більшості випадків аритмії пов'язані з фізичним навантаженням і можуть на декілька років передувати розвитку фенотипу АКПШ.

6. Сімейний анамнез (приблизно у 50 % хворих) і відповідні генні мутації. У 90 % випадків вони локалізуються в генах десмосоми, переважно плакофіліну-2 (PKP-2), рідше – десмоплакіну (DSP), плакоглобіну (JUP), десмоколіну-2 (DSC) і десмоглеїну-2 (DSG) [29].

Диференційну діагностику проводять перш за все з ідіопатичною шлуночковою тахікардією з виносного тракту ПШ, що за відсутності маніфест-

ного фенотипу АКПШ доволі складно. На користь ідіопатичної шлуночкової тахікардії свідчать відсутність змін на ЕКГ у 12 відведеннях і на сигналусередній ЕКГ при синусовому ритмі та поворот електричної осі QRS ектопічних шлуночкових комплексів донизу. Другою позицією для диференційної діагностики є міокардит, зокрема внаслідок саркоїдозу серця. На користь останнього свідчать системні й респіраторні симптоми, а також атріоventрикулярна блокада високого ступеня. Встановлення діагнозу потребує ЕМБ і генетичного тестування, проте їхній негативний результат не дає підстав повністю заперечити обидві патології.

Особливо складно здійснити диференційну діагностику між АКПШ із бівентрикулярним ураженням і ДКМП. На користь першої свідчить передування шлуночкових аритмій розвитку маніфестного фенотипу захворювання, що можна встановити за допомогою аналізу медичної документації хворого, а також субепікардіальної локалізації пізнього гадолінієвого підсилення при МРТ серця [40].

Ізольована некомпактність лівого шлуночка

Ізольовану некомпактність ЛШ (тобто за відсутності інших аномалій серця) ААС зараховує до первинних генетичних КМП, оскільки описана її асоціація з декількома мутаціями генів саркомерів. Вважають, що вона зумовлена затримкою морфогенезу міокарда в період онтогенезу [31, 39]. Однак ЄТК розглядає некомпактність ЛШ як неklasифіковану КМП, адже вона може поєднуватися з усіма іншими фенотипами КМП і деякими природженими вадами серця [11].

Захворювання може бути безсимптомним або ускладнюватися ХСН зі зниженою ФВ, шлуночковою тахікардією, фібриляцією передсердь з тромбоемболіями у велике або мале коло кровообігу. Діагноз встановлюють у разі візуалізації під час ЕхоКГ та МРТ гіпертрабекулярності із глибокими міжтрабекулярними борознами, які заповнюються кров'ю з порожнини ЛШ при кольоровому доплерівському дослідженні. Така трабекулярність локалізується в одному або декількох сегментах ЛШ, зазвичай у верхівковому й середніх сегментах задньолатеральної стінки ЛШ, яка в уражених сегментах потовщена й гіпокінетична [37]. Гіпокінезія може бути і в морфологічно незмінених при ЕхоКГ сегментах, що призводить до зниження глобальної ФВ [39]. Важливим діагностичним критерієм вважають відношення товщини субендокардіального «некомпактного» і субепікардіального «компактного» шарів міокарда в кінці систоли більше 2,0 за даними ЕхоКГ (критерій R. Jenni та співавт., 2001) [24] або більше 2,3 при застосуванні МРТ-візуалізації [38].

Генетичні дослідження в пацієнтів з імовірним або встановленим діагнозом кардіоміопатії

Генетичні дослідження у веденні пацієнтів з імовірним і встановленим діагнозом КМП заслуговують на окрему увагу. Фаховий аналіз цього питання має бути предметом спеціального огляду, тут лише окреслимо декілька позицій.

Через поширеність сімейних форм КМП і доступність генетичної діагностики для потреб клінічної практики у світі низка європейських і американських асоціацій відпрацювали рекомендації для проведення генетичного скринінгу пацієнтів з КМП та їхніх кровних родичів [1, 21]. Вельми широкі показання для нього базуються на розгляді КМП як потенційно генетичних захворювань у всіх спорадичних випадках, коли інших відомих причин немає, і здешевленні вартості тестів.

Клінічна вагомість результатів генетичних досліджень зумовлена, зокрема, прогностичною значущістю деяких із них. Так, встановлено зв'язок певних мутацій із підвищеним ризиком раптової серцевої смерті внаслідок фатальних шлуночкових аритмій, що доцільно враховувати під час прийняття рішень щодо початку або продовження занять спортом та імплантації автоматичних кардіовертерів-дефібриляторів.

Отже, КМП охоплюють вельми широке коло захворювань міокарда, за яких його ураження може бути як ізольованим, так і одним із мультиорганичних. Методи візуалізації серця, зокрема ЕхоКГ і МРТ (останній вважають золотим стандартом), дають змогу визначити характер фенотипу КМП і кількісно оцінити вираженість структурних та функціональних виявів (гіпертрофії, дилатації, обструкції, систолічної і діастолічної дисфункції тощо). Ця інформація значуща для оцінки прогнозу і призначення патогенетичної терапії ХСН та профілактики інших тяжких ускладнень, передовсім потенційно фатальних шлуночкових аритмій і тромбоемболій. Завдяки досягненням клінічної генетики встановлено, що незалежно від фенотипу від 40 % (ДКМП) до майже 100 % (ГКМП, АКПШ) випадків первинних КМП генетичні — сімейні або спорадичні — захворювання з неповною пенетрантністю, яка залежить від віку, а кількість ідентифікованих генотипів оцінюється тризначним числом і щорічно зростає. У фокусі поточних досліджень — подальший пошук генотипів зі встановленням їхніх асоціацій із фенотипами з оцінкою потенційної клінічної значущості, а в перспективі — розробка підходів до генної терапії.

Література

- Ackerman M.J., Priori S.G., Willemstad S. et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies // *Europace*.— 2011.— Vol. 13.— P. 1077–1109.
- Adão R., de Keulenaer G., Leite-Moreira A., Brás-Silva C. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: Pathophysiology and prevention strategies // *Rev. Port. Cardiol.*— 2013.— Vol. 32.— P. 395–409.
- Arbustini E., Narula N., Dec G.W. et al. The MOGE (S) Classification for a Phenotype-Genotype Nomenclature of Cardiomyopathy: Endorsed by the World Heart Federation // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2013.— Vol. 62 (22).— P. 2046–2072.
- Arbustini E., Narula N., Tavazzi L. et al. The MOGE (S) classification of cardiomyopathy for clinicians // *JACC*.— 2014.— Vol. 64.— P. 304–318.
- Bahl A., Saikia U.N., Khullar M. Idiopathic restrictive cardiomyopathy- perspectives from genetic studies. Is it time to redefine these disorders? // *Cardiogenetics*.— 2012.— Vol. 2 (e4).— P. 15–18.
- Charron P., Arad M., Arbustini E. et al. Genetic counseling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases // *Eur. Heart J.*— 2010.— Vol. 31.— P. 2715–2728.
- Chatterjee K., Zhang J., Honbo N., Karliner J.S. Doxorubicin cardiomyopathy // *Cardiology*.— 2010.— Vol. 115.— P. 155–162.
- Codd M.B., Sugrue D.D., Gersch B.J., Melton L.J. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975–1984 // *Circulation*.— 1989.— Vol. 80.— P. 564–572.
- Cooper L.T. Myocarditis // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— Vol. 360.— P. 1526–1538.
- Corrado D., Basso C., Buja G. et al. Right bundle branch block, right precordial ST-segment elevation and sudden death in young people // *Circulation*.— 2001.— Vol. 103.— P. 710–717.
- Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases // *Eur. Heart J.*— 2008.— Vol. 29.— P. 270–276.
- Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A. et al. The task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European society of cardiology (ESC): 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy // *Eur. Heart J.*— 2014.— Vol. 35.— P. 2733–2779.
- Ferrantini C., Belus A., Piroddi N. et al. Mechanical and energetic consequences of HCM-causing mutations // *J. Cardiovasc. Transl. Res.*— 2009.— Vol. 2.— P. 441–451.
- Gersch B.J., Maron B.J., Bonow R.O. et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the ACC foundation /AHA task force on practice guidelines // *Circulation*.— 2011.— Vol. 124.— P. 2761–2796.
- Groeneweg J.A., Bhonsale A., James C.A. et al. Clinical presentation, long-term follow-up and outcomes of 1001 arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients and family members // *Circulation: Cardiovascular Genetics*.— 2015.— Vol. 8.— P. 437–446.
- Guttman O.P., Mohiddin S.A., Elliott P.M. Almanac 2014: cardiomyopathies // *Cor et vasa*.— 2015.— P. E28–e38.
- Harvey P.A., Leinwand L.A. Cellular mechanisms of cardiomyopathy // *J. Cell Biol.*— 2011.— 194.— P. 355–365.
- Herman D.C., Lam L., Taylor M.R. et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.*— 2012.— Vol. 366.— P. 619–628.
- Herren T., Gerber P.A., Duru F. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy /dysplasia: a not so rare «disease of the desmosome» with multiple clinical presentations // *Clin. Res. Cardiol.*— 2009.— Vol. 98.— P. 141–158.
- Herschberger R.E., Morales A. Dilated cardiomyopathy overview // Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H. et al., editors. Gene Reviews [Internet]NCBI Bookshelf <http://www.nlm.nih.gov/books/NBK1309>.
- Herschberger R.E., Hedges D.J., Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture // *Nat. Rev. Cardiol.*— 2013.— Vol. 10.— P. 531–547.
- Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology foundation /American Heart Association task force on practice guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation // *Circulation*.— 2009.— Vol. 119.— P. e391–471.
- Jenni R., Oechslin E., Schneider J. et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of IVNC: a step towards a classification as a distinct cardiomyopathy // *Heart*.— 2001.— Vol. 86.— P. 666–671.
- Karmakar S., Dixit R., Nath A. et al. Dilated cardiomyopathy following trastuzumab chemotherapy // *Indian J. Pharmacol.*— 2012.— Vol. 44.— P. 131–133.
- Kaski J.P., Biagini E., Lorenzini M. et al. Restrictive cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy overlap: the importance of the phenotype // *Cardiogenetics*.— 2012.— Vol. 2 (e10).— P. 51–52.
- Kubo T., Gimeno J.R., Bahl A. et al. Prevalence, clinical significance and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype // *JACC*.— 2007.— Vol. 49.— P. 2419–2426.
- Kushwaha S.S., Fallon J.T., Fuster V. Restrictive cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 336.— P. 267–276.
- Magnani J.W., Dec G.W. Myocarditis. Current trends in diagnosis and treatment // *Circulation*.— 2006.— Vol. 113.— P. 876–890.
- Marcus F.L., 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.
- Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association scientific statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention // *Circulation*.— 2006.— 113.— P. 1807–1816.
- Maron M.S., Olivetto I., Maron B.J. et al. The case for myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy // *JACC*.— 2009.— Vol. 54.— P. 866–875.
- McCartan C., Mason R., Jayasinghe S.R., Griffiths L.R. Cardiomyopathy classification: ongoing debate in the genomics era // *Biochemistry Research International*.— 2012.— doi:10.1155/2012/796026.
- Olivetto I., Cecci F., Poggesi C., Yacoub M.H. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy. An individualized approach to clinical staging // *Circ. Heart Fail.*— 2012.— Vol. 5.— P. 535–546.
- Olivetto I., Giromi F., Sciaga R. et al. Microvascular function is selectively impaired in patients with hypertrophic cardiomyopathy and sarcomeric myofibrillar gene mutations // *JACC*.— 2011.— Vol. 58.— P. 839–848.
- Pantazis A., Vischer A.S., Perez-Tome M.C., Castelletti S. Diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy // www.echorep.com. ID: 15–0007.— March 2015, DOI: 10.1530/ERP-15–0007.
- Pavia P.G., Pompa J.L. Left ventricular noncompaction: a genetic cardiomyopathy looking for diagnostic criteria // *JACC*.— 2014.— Vol. 64.— P. 1981–1983.
- Petersen S.E., Selvanayagam J.B., Wiensmann F. et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging // *JACC*.— 2005.— Vol. 46.— P. 101–105.
- Prappa E.I., Tsakalis F., Kavouras C. et al. Uncommon cardiomyopathies // *Hospital Chronicles*.— 2014.— Vol. 9.— P. 155–165.
- Rapezzi C., Arbustini E., Caforio A.L. et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotype and final diagnosis. A position statement from the ESC working group on myocardial and pericardial diseases // *Eur. Heart J.*— 2013.— Vol. 34.— P. 1448–1458.
- Saguner A.M., Brunckhorst C., Duru F. Arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy: a paradigm shift from right to biventricular disease // *World J. Cardiol.*— 2014.— Vol. 6.— P. 154–174.
- Sanbe A. Dilated cardiomyopathy: a disease of the myocardium // *Biol. Pharm. Bull.*— 2013.— Vol. 36.— P. 18–22.
- Van Berlo J.H., de Voogt W.G., van der Kooy 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.*— 2005.— Vol. 83.— P. 79–83.
- Zwas D.R., Gotsman I., Admon D., Keren A. Advances in the differentiation of constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy // *Herz*.— 2012.— Vol. 36.— P. 664–673.

**Кардиомиопатии:
современный взгляд на вопросы классификации, этиологии,
диагностики и дифференциальной диагностики
Часть I**

Е. Н. Амосова

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

В настоящем обзоре литературы представлен анализ и сопоставление современных международных номенклатуры и классификаций кардиомиопатий (КМП). Значительное внимание уделено представлению спектра генетических дефектов при разных фенотипах КМП, в том числе вторичных, а также характеристике относительно редких фенотипов и их этиологических факторов — рестриктивной КМП, аритмогенной КМП правого желудочка и изолированной некомпактности левого желудочка с обсуждением их международных диагностических критериев. При обсуждении вопросов диагностики гипертрофической КМП особое внимание уделено этапности изменений ее фенотипических характеристик при многолетнем наблюдении и дифференциальной диагностике с рестриктивной КМП в случаях значительного утолщения стенки левого желудочка при болезнях инфильтрации и накопления.

Ключевые слова: кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, рестриктивная кардиомиопатия, аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, изолированная некомпактность левого желудочка.

**Cardiomyopathies:
modern view on the issues of classification, etiology,
diagnosis and differential diagnosis
Part I**

K. M. Amosova

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

This literature review presents an analysis and comparison of modern international nomenclature and classification of cardiomyopathies (CMP). Considerable attention is paid to the representation of the spectrum of genetic defects in different phenotypes of CMP, including secondary, and the characteristics of relatively rare phenotypes and their etiological factors — restrictive CMP, arrhythmogenic CMP of the right ventricle and isolated incompactness of the left ventricle. The discussion of their international diagnostic criteria is overviewed. When discussing the diagnosis of hypertrophic CMP, special attention is focused on the phasing changes of its phenotypic characteristics during long-term observation and differential diagnosis with restrictive CMP in cases of significant wall thickening of the left ventricle in diseases of infiltration and accumulation.

Key words: cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, isolated left ventricular non-compaction.