

УДК 616.127-07-053.2/6

© Г.Э. Сухарева, 2012.

ДИАГНОСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КАРДИОМИОПАТИЙ У ДЕТЕЙ. НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ (ЧАСТЬ 1)

Г.Э. Сухарева

Кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней (зав. кафедрой – проф. Лагунова Н. В.), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского», г. Симферополь.

DIAGNOSTICS OF VARIOUS VARIANTS OF CARDIOMYOPATHY IN CHILDREN. A NEW LOOK AT THE OLD PROBLEM (PART 1)

G. E. Sukhareva**SUMMARY**

The article presents a modern classification of cardiomyopathy in children. A special attention is paid to classification, clinic and family forms of hypertrophic cardiomyopathy. The author's own observations of 16 children and their next-of-kins are presented.

ДІАГНОСТИКА РІЗНИХ ВАРІАНТІВ КАРДІОМІОПАТІЙ У ДІТЕЙ. НОВИЙ ПОГЛЯД НА СТАРУ ПРОБЛЕМУ (ЧАСТИНА 1)

Г. Е. Сухарева**РЕЗЮМЕ**

У статті надана сучасна класифікація кардіоміопатій. Особлива увага приділена класифікації, клініці і сімейним формам гіпертрофічної кардіоміопатії. Приведені власні спостереження за 16 дітьми і їх найближчими родичами.

Ключевые слова: кардиомиопатии, дети, диагностика.

Кардиомиопатии (КМП) представляют собой группу заболеваний миокарда, которые были описаны относительно недавно и с тех пор вызывают неослабевающий интерес кардиологов, морфологов, генетиков и все чаще – кардиохирургов. Актуальность проблемы КМП определяется тем, что они занимают существенное место в современной структуре заболеваний, приводящих к развитию хронической сердечной недостаточности (СН). КМП у детей относятся к тяжёлой патологии миокарда, они характеризуются злокачественным течением, резистентностью к проводимой терапии, высокой смертностью, в том числе возникающей внезапно вследствие СН, а также при развитии жизнеугрожающих сердечных аритмий [3, 5, 10, 13, 17]. Установление истинной распространённости КМП является очень трудной задачей в связи со сложностью разграничения этой патологии с другими заболеваниями, при которых ремоделирование сердца имеет сходные с КМП черты. Данные скрининговых исследований, проведённых в США с использованием ЭКГ и ЭхоКГ, устанавливают следующую распространённость гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) – от 1:500 до 1:5000 обследованных. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) выявляется от 1:50 до 1:25 случаев СН [1].

В переводе с греческого кардиомиопатия (*kardia* – сердце, *mys* – мышца, *pathos* – болезнь) – это «болезнь сердечной мышцы». Данный термин был пред-

ложен в 1957 году W. Bridgen и использовался для обозначения заболеваний миокарда неясной этиологии, проявляющихся кардиомегалией, специфическими изменениями на ЭКГ и прогрессирующим течением с развитием недостаточности кровообращения и неблагоприятным прогнозом для жизни. Первые фундаментальные исследования по КМП провёл в 1961 – 1982 году J. Goodwin. Именно он в 1973 году предложил следующее определение: «Кардиомиопатия – острое, подострое или хроническое заболевание сердечной мышцы неизвестной или неясной этиологии, часто с вовлечением эндокарда или перикарда и не являющееся следствием структурной деформации сердца, гипертензии (системной или лёгочной) или коронарного атероматоза». J. Goodwin впервые выделил три группы КМП: застойную (дилатационную – ДКМП), гипертрофическую и рестриктивную (РКМП). За истекшие 40 лет были достигнуты огромные успехи в изучении болезни миокарда. Благодаря накопленному клиническому материалу, внедрению современных методов исследования (ЭхоКГ, ХМЭКГ, РКТ и МРТ, биопсия миокарда, радиоизотопные методы исследования и др.), а также развитию генетики, учёным удалось установить происхождение большинства КМП, более широко их трактовать, вносить в классификации дополнения и изменения. Классификация болезней миокарда, предложенная комитетом ВОЗ в соав-

торстве с экспертами Международного общества и федерации кардиологов (ISFC) в 1995 году уже включала аритмогенную КМП правого желудочка (ПЖ), идиопатические КМП, специфические болезни миокарда, неклассифицируемые болезни миокарда. В 2006 году была опубликована новая классификация КМП Американской Ассоциации Сердца (АНА). В основу этой классификации положен этиологический принцип с геномной направленностью. Последняя классификация КМП была предложена в 2008 году Европейским обществом кардиологов (ЕОК). В основу данной классификации легли морфологические и функциональные изменения миокарда желудочков сердца, и появилось новое определение КМП – «это патология миокарда, при которой происходят его структурные или функциональные нарушения, не обусловленные ишемической болезнью сердца, гипертензией, клапанными пороками и врождёнными заболеваниями сердца...». Таким образом, на протяжении нескольких десятилетий происходила эволюция терминологии и классификации КМП и, по-видимому, этот процесс будет продолжаться, так как ещё многие вопросы требуют дальнейшего изучения и глубоких научных исследований ибо, как сказал J. Goodwin, «... любая классификация является неполной и действует как мост между полным незнанием и абсолютным пониманием» [14].

Классификация кардиомиопатий

I. Первичные КМП (изолированное или преобладающее) повреждение миокарда.

1. Генетические: 1) ГКМП; 2) аритмогенная дисплазия ПЖ; 3) некомпактный миокард левого желудочка (ЛЖ); 4) нарушения депонирования гликогена: PRKAG 2 (protein kinase, AMP-activated, gamma 2 noncatalytic subunit), болезнь Данона (Danon disease); 5) нарушения ионных каналов (синдром удлинённого интервала QT: LQTS, синдром Бругада, синдром укороченного интервала QT (SQTS), синдром Ленегра (Lenegre), катехоламинэргическая полиморфная желудочковая тахикардия (CPVT), синдром необъяснимой внезапной ночной смерти (Asian SUNDs); 6) дефекты проведения; 7) митохондриальные миопатии.

2. Смешанные КМП: а) дилатационная, б) рестриктивная.

3. Приобретённые: а) воспалительная (миокардит), б) стресс-индуцированная (Takotsubo syndrome), в) перипортальная, г) индуцированная тахикардией, д) у детей, рождённых от матерей с инсулинозависимым сахарным диабетом.

II. Вторичные КМП: миокардиальное повреждение является частью генерализованных системных (мультиорганных) заболеваний.

ГКМП относится к первичным КМП и является одним из наиболее тяжело протекающих заболеваний миокарда, приводящих к инвалидности и сопряжённых с высоким риском внезапной смерти (ВС),

которая может стать первым и единственным проявлением заболевания – у детей она составляет 4-6% в год. Особенно высок риск ВС у детей с выраженными клиническими проявлениями заболевания и случаями ВС среди близких родственников [6, 10, 15, 17]. Впервые ГКМП была описана французским патологом М. Hallopeau в 1869 году, однако развёрнутая характеристика этого заболевания была представлена в 50-60 годы XX века благодаря исследованиям E. Braunwald, W. Goodwin, T. Mattingly, D. Teare и других клиницистов и патологов. При ГКМП выявляется гипертрофия стенок ЛЖ, сопровождающаяся уменьшением его полости и повышением фракции выброса. Наиболее часто встречается ассиметричное утолщение межжелудочковой перегородки (МЖП), при котором может развиваться обструкция выходного тракта ЛЖ (ВТЛЖ) с повышением в нем скорости кровотока. Болезнь характеризуется гипертрофией кардиомиоцитов, их дезорганизацией на достаточно большом протяжении, интерстициальным фиброзом и утолщением меди интрамуральных коронарных артерий (КА). До сих пор предметом интенсивных исследований остаётся генез ГКМП. Было высказано множество гипотез о её происхождении. Одни из них оказались недолговечными (как, например, предположения об этиологической роли гамартомы, болезни мелких сосудов и т.д.). Другие, с более или менее обнадеживающими результатами, разрабатываются и в настоящее время. Рассматриваются различные причины развития ГКМП: нарушения эмбриогенеза, внутриутробное вирусное поражение плода, усиленная экскреция катехоламинов, эндокринные нарушения и другие. Названных факторов, далеко не исчерпывающих все гипотезы о причинах развития ГКМП, достаточно, чтобы согласиться с мнением о её полиэтиологичности. Однако подавляющее большинство авторов считают, что у 30-50% больных ГКМП имеет генетическую основу, связанную с системой HLA-антигенов. При ГКМП около 60% составляют семейные формы и лишь в 40% наблюдаются спорадические случаи болезни. Среди ДКМП 40% составляют семейные формы. Семейные КМП могут быть обусловлены генетическим дефектом, наследуемым аутосомно-доминантно, X-сцепленно или рецессивно; патологией митохондрий [7, 9, 11, 12, 16, 18]. Развитие ГКМП связывают с мутацией ряда генов, определяющих структурные особенности миокарда. Не исключается возможность двойной мутации в одном и том же гене. В настоящее время накоплен значительный исследовательский материал, который касается роли генетических мутаций, а также генетического полиморфизма и экспрессии генов в развитии ГКМП и ДКМП, а впервые идентифицировать аномальный ген ГКМП удалось J. Jarcho и соавт. в 1989 году. Ген получил название FHC-1 (ген семейной ГКМП). К настоящему времени описано более 50 мутаций в локусах генов, конт-

ролирующих структуру и функцию сократительных белков миокарда. Речь идёт об аномальных генах, расположенных в хромосомах 1, 2, 7, 11, 14 и 15. Генный дефект, как правило, заключается в нарушении последовательности аминокислот, то есть в замене одной аминокислоты на другую. Экспериментальными и клиническими исследованиями последних лет установлено, что при так называемых «идиопатических» КМП имеют место нарушения окислительного фосфорилирования, связанные со снижением активности митохондриальной электронно-транспортной системы вследствие мутации митохондриальной или ядерной ДНК. КМП могут наблюдаться на фоне типичных митохондриальных синдромов, таких как MERRF, MELAS, Кернса-Сейра, а также при митохондриальной миопатии. Вместе с тем известно, что митохондриальная дисфункция может быть причиной развития не только полиорганной патологии, но и проявляться преимущественным поражением миокарда. В отечественной детской кардиологической практике митохондриальные КМП при жизни диагностируются недостаточно достоверно или остаются нераспознанными. Отсутствуют критерии дифференцированного подхода к обследованию больных с КМП для выявления митохондриальной недостаточности, не разработаны пути метаболической коррекции нарушений клеточной энергетики. Семейные ГКМП могут быть обусловлены: дефектом ядерной ДНК с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным, X-сцепленным наследованием; дефектами митохондриальных ДНК; нарушением обмена веществ в кардиомиоците; структурными аномалиями белков кардиомиоцита. Наиболее часто встречаются аутосомно-рецессивные КМП, которые имеют характерные фенотипические проявления и легко диагностируются по сочетанию КМП с экстракардиальной патологией. В группе ГКМП к ним относятся:

1. Дефицит NADH-коэнзим Q редуктазы. ГКМП. Клиника: мышечная слабость, умственная отсталость, офтальмоплегия, лактатацидоз, при биопсии скелетной мышцы – ragged-red волокна, накопление липидов и паракристаллов в митохондриях.

2. Дефицит Цитохрома В. Гистиоцитозидная ГКМП, фатальные желудочковые тахикардии, при биопсии миокарда «причудливая» дилатация митохондрий.

3. Дефицит Цитохром С оксидазы. Симметричная ГКМП, артериальная гипотония. Особенности: лактат ацидоз, мышечная слабость, почечная дисфункция.

4. Дефицит митохондриальной АТФазы. Симметричная ГКМП. Особенности: прогрессирующая мышечная слабость, энцефаломиопатия.

5. Дефицит аа3 протеина цитохрома. Симметричная ГКМП, в биоптате – жировое перерождение миокарда с отложением большого количества липидов и гликогена в митохондриях. Особенности: гене-

рализованная мышечная гипотония, лактатацидоз, в биоптате скелетных мышц отложение липидов и гликогена в митохондриях.

6. X-сцеплённая КМП с аномальными митохондриями. ГКМП с ранним развитием СН с летальным исходом в 1 год, на аутопсии гипертрофия и дилатация камер сердца, эндокардиальный фиброзелостоз, в биоптате мышцы сердца циркулярной формы кристы, накопление в митохондриях плотных телец и гликогена.

7. Митохондриальная миопатия и врождённая катаракта. Симметричная ГКМП. Особенности: метаболический ацидоз, миопатический профиль ЭЭГ, врождённая катаракта, в биоптате миокарда и скелетных мышцах увеличение числа митохондрий, аномалии строения крист, наличие включений, избыточное содержание гликогена.

8. Митохондриальная миопатия и инфаркт мозга. Симметричная ГКМП в сочетании с синдромом WPW, желудочковыми аритмиями. Особенности: миотония, повторные церебральные инфаркты, в биоптате мышцы – митохондрии различной формы.

9. Дефицит ацил-СоА дегидрогеназы длинных цепей. ГКМП. Отличительные особенности: генерализованная мышечная слабость.

10. Дефицит пируват карбоксилазы. Симметричная ГКМП. Отличительные особенности: задержка умственного и физического развития, гипотония, ацидоз.

11. Дефицит пируватдегидрогеназы. ГКМП. Отличительные особенности: неврологические нарушения, метаболический ацидоз, цереброспинальная дегенерация.

ГКМП наблюдаются при многих наследственно обусловленных нарушениях обмена веществ, эндокринных заболеваниях.

Классификация ГКМП

I. По локализации: 1) Гипертрофия ЛЖ:

а) Асимметричная: 1) гипертрофия базальных отделов МЖП; 2) тотальная гипертрофия МЖП; 3) тотальная гипертрофия МЖП и свободной стенки ЛЖ; 4) гипертрофия верхушки сердца с возможным распространением на свободную стенку ЛЖ и перегородку.

б) Симметричная (концентрическая).

2) Гипертрофия ПЖ.

II. По гемодинамической форме: необструктивная, обструктивная.

III. По градиенту давления (при обструктивной форме): 1 стадия (ГСД < 25 mmHg), 2 стадия (ГСД < 36 mmHg), 3 стадия (ГСД < 44 mmHg), 4 стадия (ГСД от 45 mmHg).

IV. По клиническим проявлениям: 1) асимптомное течение; 2) синкопальные состояния; 3) нарушение ритма; 4) одышка.

V. По стадиям: компенсация; субкомпенсация; декомпенсация [6].

В публикациях о пренатальной диагностике ГКМП большинство авторов считают, что органические поражения миокарда становятся значимыми с 28 недели гестации. По мнению зарубежных авторов, фетальная ГКМП часто встречается у плодов, матери которых страдают сахарным диабетом – здесь пренатальная ЭхоКГ является методом выбора и обязательно должна проводиться в 24-28 недель беременности [2, 4, 8].

Наиболее частыми жалобами больных с ГКМП являются: одышка при физической нагрузке, болевые ощущения в грудной клетке, нарушения сердечного ритма (НСР), головокружения, синкопальные состояния. Спектр НСР разнообразен: пароксизмы трепетания предсердий, суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия, суправентрикулярная и залпы желудочковой тахикардии, нарушения проведения по левой ножке пучка Гиса, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW). Диагностическими критериями декомпенсации являются: боли в грудной клетке стенокардитического характера, НСР высоких градаций, синкопальные состояния, признаки недостаточности кровообращения II ст., гипертрофия миокарда МЖП и задней стенки ЛЖ более 20 мм; обструкция выходного тракта ЛЖ (более 40 mmHg), нарушение диастолической функции ЛЖ по рестриктивному или гипертрофическому типу, выраженные ишемические изменения в миокарде [5, 6, 10, 13, 14, 15].

При симметричной ГКМП заболевание может длительно протекать бессимптомно, если степень гипертрофии миокарда не более 15 мм и нет обструкции. Однако больные имеют выраженные экстракардиальные симптомы митохондриальной патологии: инфантильный соматотип (физическое развитие ниже 5 перцентиля), умеренный миопатический синдром, лактат-ацидоз, транзиторную гипогликемию и др. При несвоевременной коррекции нарушений клеточной энергетики в миокарде у больных развивается декомпенсация, при этом, наряду с нарастающим гипертрофии развивается миогенная дилатация

ЛЖ, снижается сократительная способность миокарда, возникают признаки недостаточности кровообращения (НК) II степени. Во время морфологического исследования скелетной мышцы в большинстве случаев выявляется митохондриальная недостаточность (наличие феномена RRF, изменение активности митохондриальных ферментов, ультраструктурные аномалии и повреждения митохондрий, нарушение распределения кальция, липидов и гликогена).

В КРУ «ДКБ» (г. Симферополь) мы наблюдали 16 детей с ГКМП в возрасте от 6 до 18 лет и 46 их ближайших родственников. Всем больным, помимо клиничко-лабораторного обследования, проведены: медико-генетическое консультирование семьи, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, стресстесты, ХМ ЭКГ, суточное мониторирование АД, ЭхоКГ, трем детям проведена магнитно-резонансная томография (МРТ). У одного ребёнка ГКМП развилась на фоне гликогеновой болезни (болезнь Гирке) и у 2 детей – на фоне мукополисахаридоза (болезнь Хантера). Большое внимание уделялось семейному анамнезу, т. к. наличие частых случаев ВС в некоторых семьях рассматривается как «злокачественный» анамнез, что может считаться фактором риска для членов семьи. Последние исследования показали, что особые генетические дефекты, вовлекающие сократительные белки, тропонин Т, тропомиозин, а также различные мутации тяжёлой цепи миозина могут быть ассоциированы с благоприятным или неблагоприятным течением болезни в таких семьях. В наших исследованиях семейная форма болезни выявлена в 5 случаях (31,2%): у 4 пробандов по отцовской линии и у 1 – по материнской. Во всех семейных случаях диагностирована идентичная форма болезни, но с разной степенью выраженности обструкции. В 2 семьях отцы детей умерли в молодом возрасте, в 1 семье отмечено 3 случая внезапной сердечной смерти. В качестве примера приводим родословную ребёнка Р., 12 лет с ГКМП и отягощённым семейным анамнезом (рис. 1).

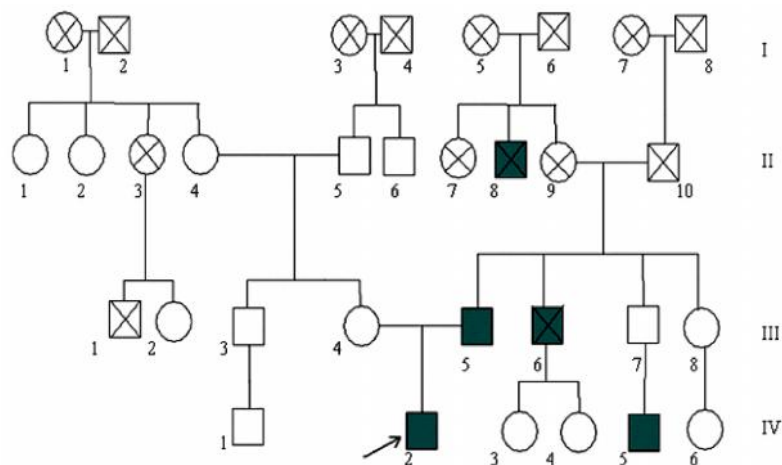


Рис. 1. Родословная пробанда Р., 12 лет с ГКМП

Пробанд среднего роста, пониженного питания, единичные стигмы дизэмбриогенеза, S-образный сколиоз I степени. В роду по линии отца в трёх поколениях была диагностирована ГКМП. Дед и дядя пробанда умерли от этого заболевания в молодом возрасте. Учитывая «проскоки» поколений и передачу признака от отца к сыну, можно думать об аутосомно-доминантном типе наследования с неполной пенетрантностью. Пациенты с так называемой «злокачественной» семейной историей заболевания, у которых ближайшие родственники умерли внезапно, имеют высокий риск ВС. Таким образом, в нашем исследовании выявлено 5 семейных случаев ГКМП, что обуславливает необходимость медико-генетического консультирования семьи при данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Басаргина Е. Н. Кардиомиопатии у детей / Е. Н. Басаргина // Медицинский вестник. – 2007. – № 4 (389).
2. Беспалова Е. Д. Пренатальная и ранняя постнатальная диагностика патологии сердечно-сосудистой системы. Автореф. дисс. д-ра. мед. наук / Е. Д. Беспалова. – М. – 2003. – 28 с.
3. Бокерия Л. А. Риск внезапной сердечной смерти у больных гипертрофической кардиомиопатией / Л. А. Бокерия, К. В. Борисов, Е. Д. Савченко // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2001. – № 1. – С. 62-66.
4. Гасанова Р. М. Особенности и сложности пренатальной диагностики кардиомиопатий / Р. М. Гасанова, Е. Д. Беспалова // Детские болезни сердца и сосудов. – 2007. – № 3. – С. 64-68.
5. Гиляревский С. Р. Клиника, диагностика и лечение кардиомиопатий // Лекции по кардиологии. Под редакцией Л. А. Бокерия, Е. З. Голуховой. – М.: Изд. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2001. – С. 14-24.
6. Гипертрофическая кардиомиопатия у детей (особенности клинического течения, современные подходы к диагностике и лечению). Пособие для врачей. – Москва. – 2000. – 42 с.
7. Ёлкина Т. Н. Семейная гипертрофическая кардиомиопатия / Т. Н. Ёлкина, Л. А. Воропай, Л. П. Маршалок [и др.] // Тезисы VII Всероссийского конгресса «Детская кардиология 2012» (Москва, 4-5 июня 2012). – С. 201-202.
8. Затикиан Е. П. Эхокардиографическая оценка различных вариантов кардиомиопатий в пренатальном периоде / Е. П. Затикиан // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 2. – С. 26-33.
9. Иманов Б. Ж. Генетические аспекты гипертрофической кардиомиопатии / Б. Ж. Иманов // Кардиология. – 2003. – Т. 43. – № 4 – С. 56-59.
10. Кардіологія дитячого і підліткового віку: Наук.-практ. посіб. / П. С. Мошич, Ю. В. Марушко, С. О. Бабко [та ін.] – К.: Вища шк., 2006. – 422 с.
11. Козлова С. И., Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Атлас-справочник. – изд. 2-е доп. / С. И. Козлова, Н. С. Демикова, Е. М. Семанова [и др.] – М.: Практика, 1996. – 416 с.
12. Моисеев В. С. Генетика кардиомиопатий / В. С. Моисеев // Кардиология. – 2003. – т. 43. – № 3 – С. 85-89.
13. Науменко Е. И. Клинические проявления кардиомиопатий у детей / Е. И. Науменко // Тезисы Всероссийского конгресса «Детская кардиология 2002» (Москва, 2002). – С. 95-96.
14. Сенаторова А. С. Вторичные кардиомиопатии у детей / А. С. Сенаторова, А. Д. Бойченко, Н. Р. Бужинская // Х.: Новое слово, 2011. – 344 с.
15. Сухарева Г. Э. Диагностика различных вариантов кардиомиопатий у детей / Г. Э. Сухарева, И. Н. Имнадзе, Л. И. Устенко // Тезисы республиканской научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний». Феодосия. – 2003. – С. 66-68.
16. Сухарева Г. Э. Наследственные болезни сердца у детей / Г. Э. Сухарева, Н. А. Афанасьева // Таврический медико-биологический вестник. – 2001. – Т. 4, № 3. – С. 61-69.
17. Школьникова М. А. Жизнеугрожающие аритмии у детей / М. А. Школьникова // М., 1999. – 230 с.
18. McKusick V. Genetics and cardiovascular disease – 1981 // Jap. Circulat. J. – 1982. – Vol. 46. – P. 1-7.