ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Кардиомиопатии

И.В. Жиров

Отдел сердечной недостаточности
и заболеваний миокарда

Кардиомиопатии — это заболевания, при которых поражение миокарда, сопровождающееся его дисфункцией, является первичным процессом, а не следствием ИБС, АГ, пороков сердца, перикардитов, болезней легких

Этиология:

- первичные (поражение миокарда неизвестной причины)
- вторичные (причина заболевания известна или связана с поражением других органов)

E. Braunwald, 2002

И.В. Жиров, 2021

Классификация (ВОЗ 1995 г.)

Первичные

- Дилатационная (ДКМП)
- Гипертрофическая (ГКМП)
- Аритмогенная правожелудочковая дисплазия
- Рестриктивная (облитерирующая)

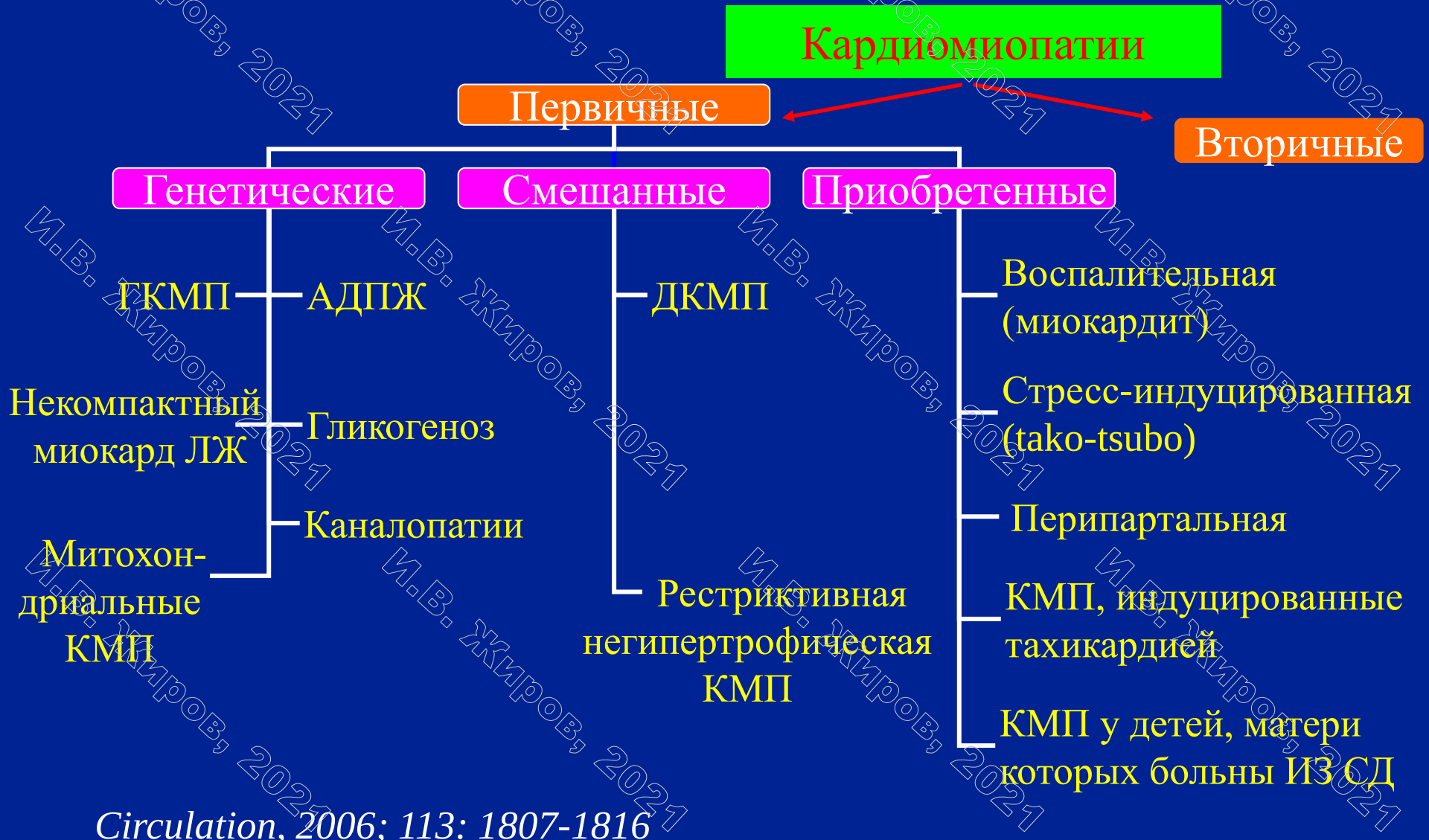
Вторичные

- Гипертоническая
- Клапанная
- Ишемическая
- Вследствие системного заболевания
- Воспалительная

И.В. Жиров, 2021

Richardson P. Circulation 1996;93:341–2.
Report of the WHO / ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathy.

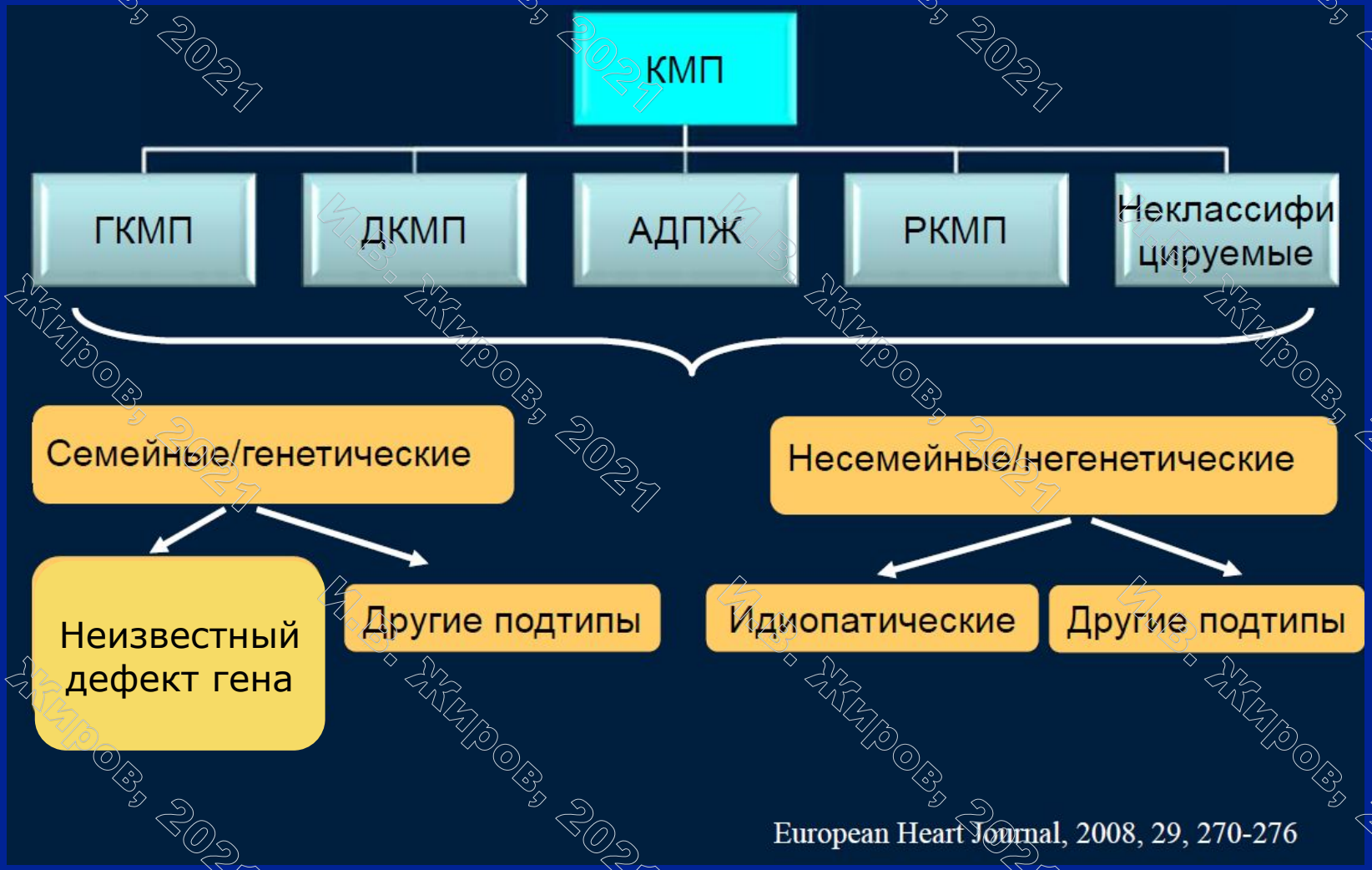
Классификация КМП AHA, 2006



Circulation, 2006; 113: 1807-1816

И.В. Жиров, 2021

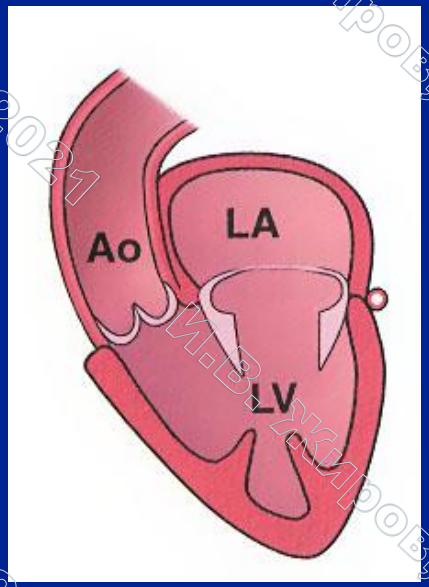
Классификация КМП ESC, 2007



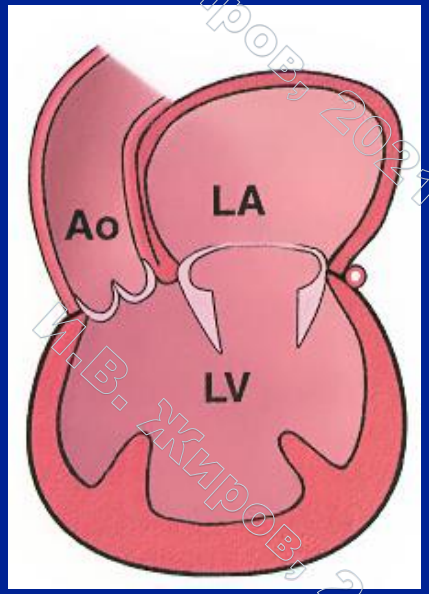
И.В. Жиров, 2021

Виды кардиомиопатий

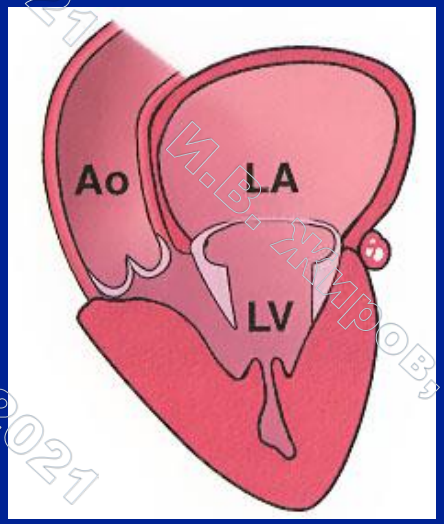
Норма



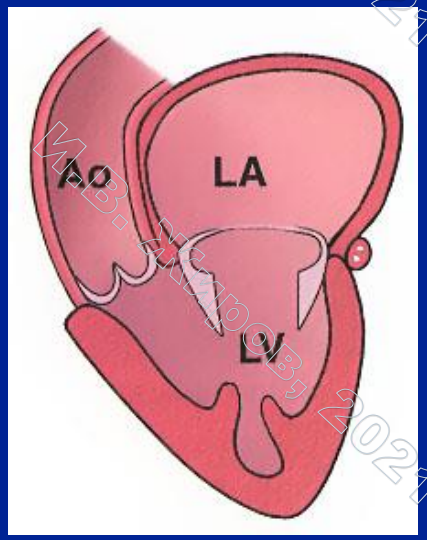
ДКМП



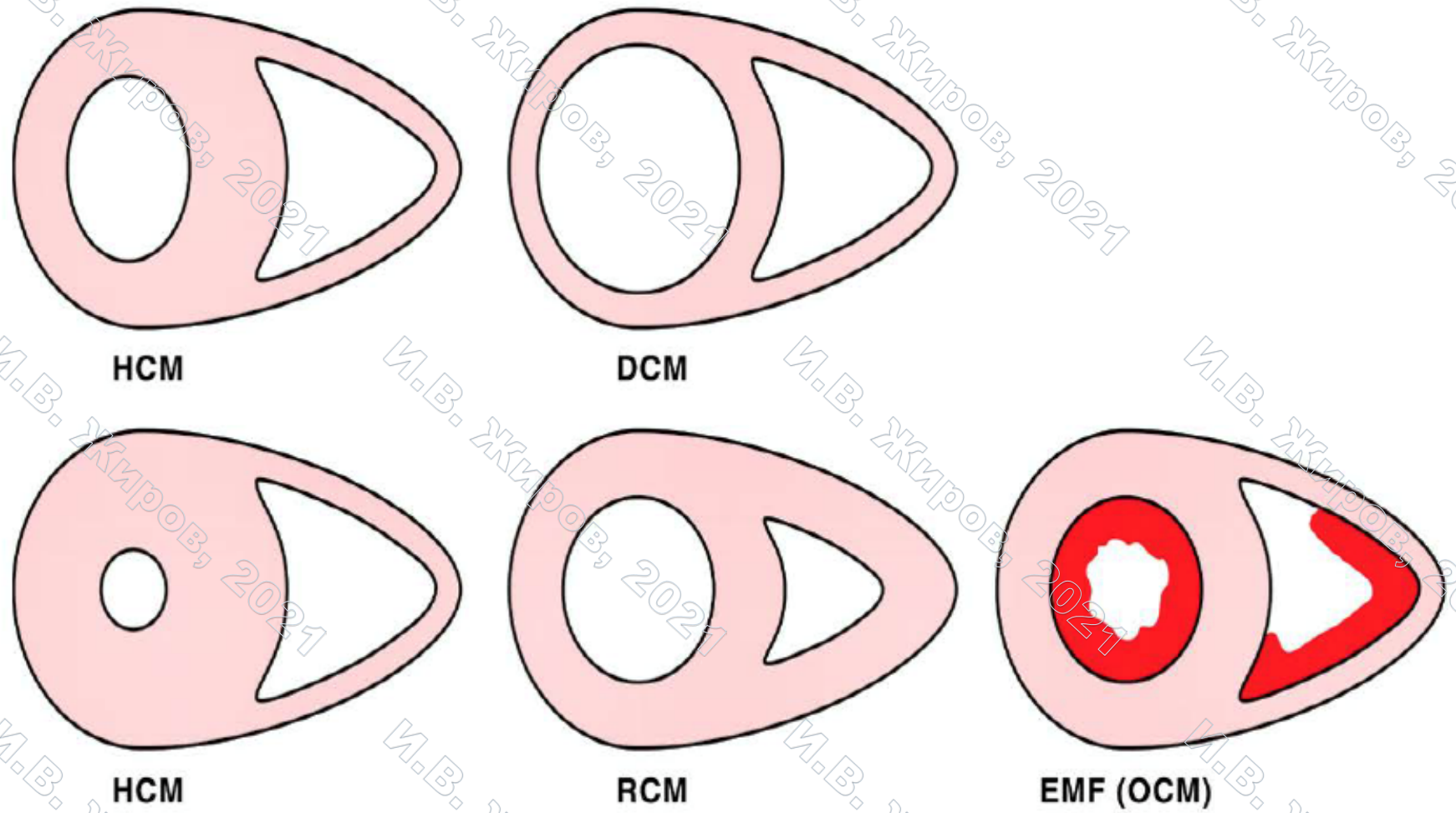
ГКМП



РКМП



И.В. Жиров, 2021

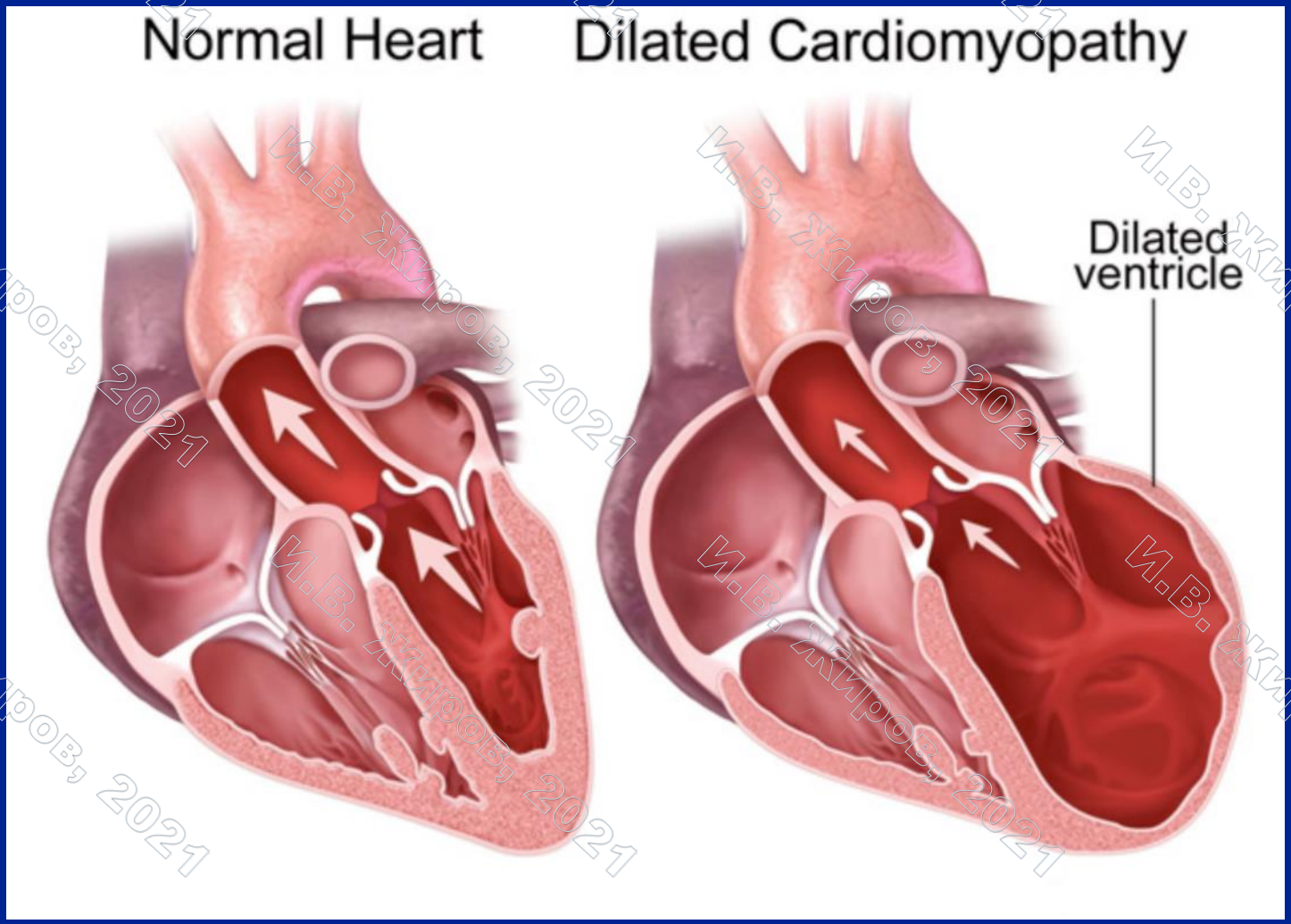


Adapted from Davies M. Heart 2000;83:469-474

И.В. Жиров, 2021

Что такое дилатационная кардиомиопатия?

Кардиомиопатия — характеризуется увеличением одного (левого) или обоих желудочков сердца, систолической дисфункцией и нормальной толщиной стенок ЛЖ



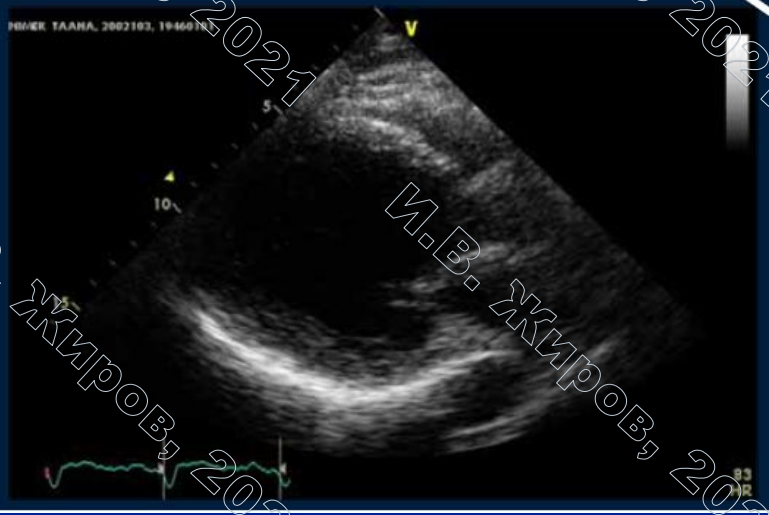
И.В. Жиров, 2021

Первичная ДКМП

ДКМП

- Воспалительная
- Семейная
- Идиопатическая.

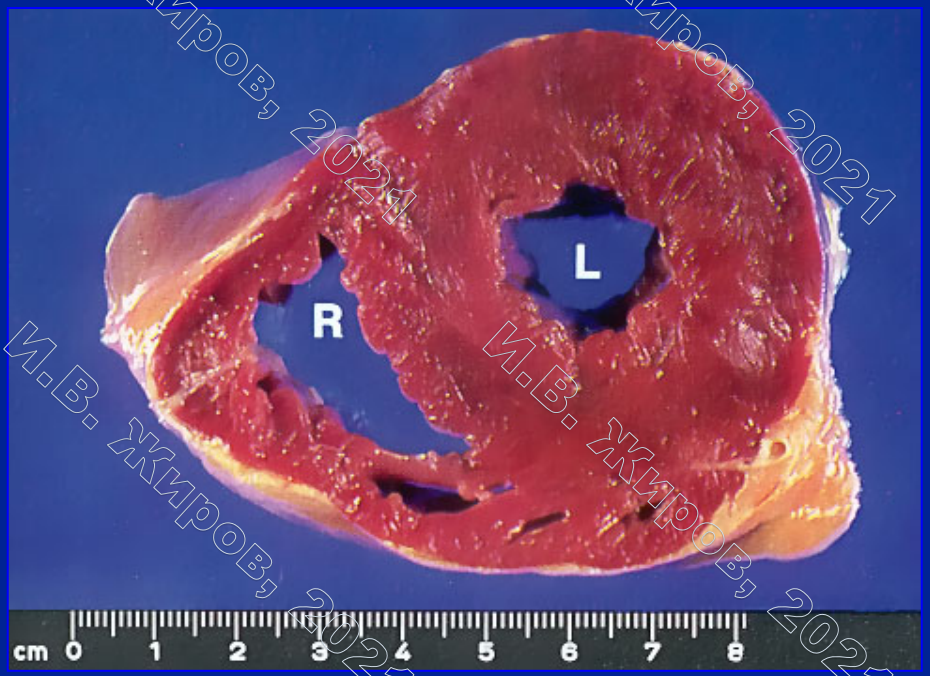
  В 20-50% случаев в основе лежат генетические нарушения



И.В. Жиров, 2021

ДКМП

Норма



ДКМП

Распространенность: 1:2500

Третья по частоте причина ХСН

Самая частая причина трансплантации сердца

Чаще болеют мужчины

И.В. Жиров, 2021

СЕМЕЙНЫЕ ДКМП

И.В. Жиров, 2021

Формы семейной ДКМП

- Аутосомно-доминантные формы
- Митохондриальные формы
- Аутосомно-рецессивные формы
- Х-сцепленные формы

И.В. Жиров, 2021

Молекулярная патофизиология ДКМП различна

изучены некоторые механизмы, вызывающие ДКМП для ряда генов:

References: 1. Karkkäinen S, Peuhkurinen K. Genetics of dilated cardiomyopathy. Ann Med. 2007;39:91-107. 2. Ruan Y, Liu N, Priori SG. odium channel mutations and arrhythmias. Nat Rev Cardiol. 2009;6:337-48.

И.В. Жиров, 2021

Приобретенные ДКМП

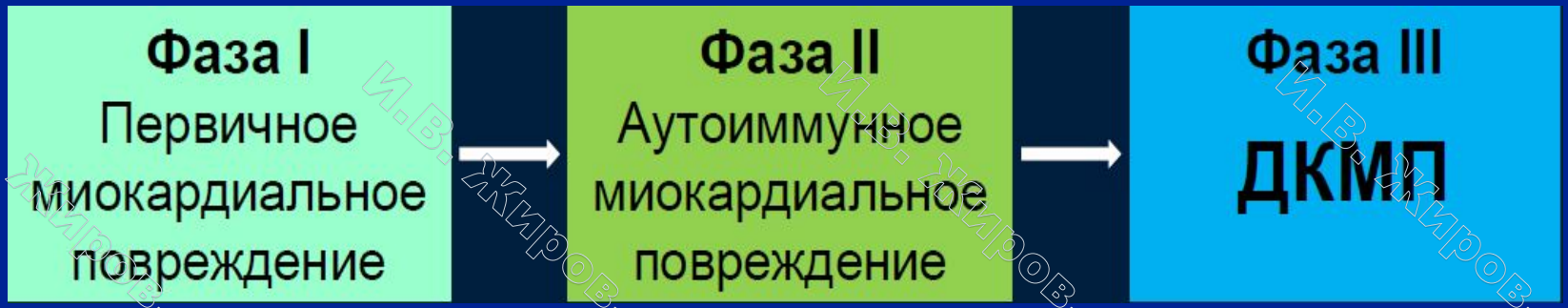
- Воспалительные
  - наиболее частая причина — вирусный миокардит
- Токсические
  - алкогольная
  - медикаментозные воздействия (антрациклины, доксорубицин и др.), тяжёлые металлы (кобальт, ртуть, мышьяк, свинец)
- Аутоиммунные заболевания, включая системные заболевания соединительной ткани
- Нейромышечные заболевания (мышечные дистрофии Дюшенна/Беккера и Эмери-Дрейфуса)
- Метаболические, эндокринные, митохондриальные заболевания, нарушения питания (дефицит селена, карнитина, тиамина)
- Послеродовая (перипартальная)
- Тахикардией-индуцированная

И.В. Жиров, 2021

Патогенез постмиокардитической ДКМП

И.В. Жиров, 2021

Схема стадийности развития ДКМП



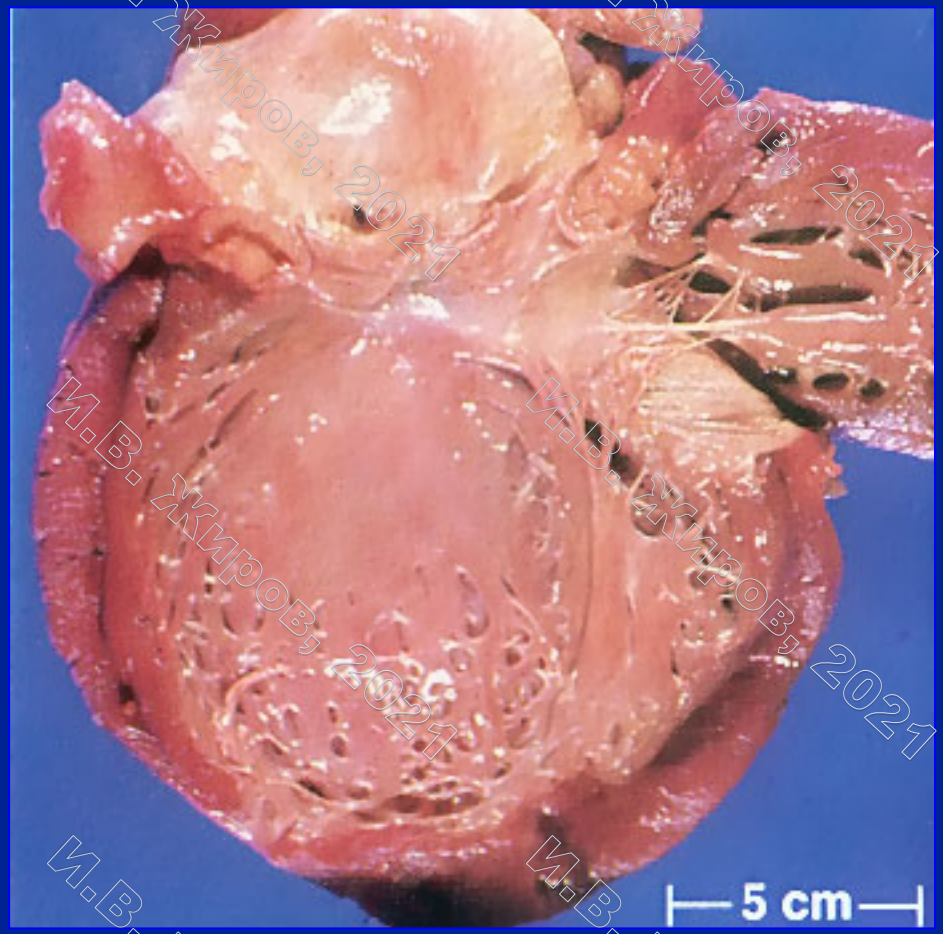
Mason J.W. Cardiovascular Research 2003; 60: 5–10.

И.В. Жиров, 2021

ДИАГНОСТИКА ДКМП

И.В. Жиров, 2021

Диагностика ДКМП



Симптомы и признаки, характерные только для ДКМП, отсутствуют

Обследование направлено на исключение других причин ХСН и выявление этиологии ДКМП

И.В. Жиров, 2021

Диагностические критерии ДКМП

Структурно-функциональные нарушения:

ФВ ЛЖ < 45%

Конечно-диастолический диаметр ЛЖ > 117%, скорректированной по возрасту и площади поверхности тела

Критерии исключения:

АГ (>160/100 мм рт.ст.)

ИБС (>50% стеноз в основной артерии)

Хроническое злоупотребление алкоголем (> 40 г/день для женщин и > 80 г/день для мужчин)

Системные заболевания

Болезни перикарда

Врожденные дефекты

Легочное сердце

И.В. Жиров, 2021

Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. European Heart Journal 1999;20, 93-102.

Клиническая картина ДКМП

- Симптомы: сердцебиение, обмороки, слабость, одышка, снижение переносимости физических нагрузок, внезапная сердечная смерть.[1,2]

- Клинически ДКМП проявляется тремя основными синдромами:
  1) Систолической ХСН с признаками застоя крови в малом и большом кругах кровообращения
  2) Нарушениями ритма и проводимости
  3) Тромбоэмболическими осложнениями (ТЭЛА и эмболия в артерии большого круга кровообращения)

- Внезапная смерть может наступить до развития ХСН.[3]

References: *[1]. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. European Heart Journal 1999;20, 93-102. [2]. Luk A, Ahn E, Soor GS, et al. Dilated cardiomyopathy: a review. J Clin Pathol. 2009;62:219-25. [3] Meune C, Van Berlo JH, Anselme F, et al. Primary prevention of sudden death in patients with lamin A/C gene mutations. N Engl J Med 2006;354:209 -10.*

И.В. Жиров, 2021

Физикальное обследование

Осмотр:

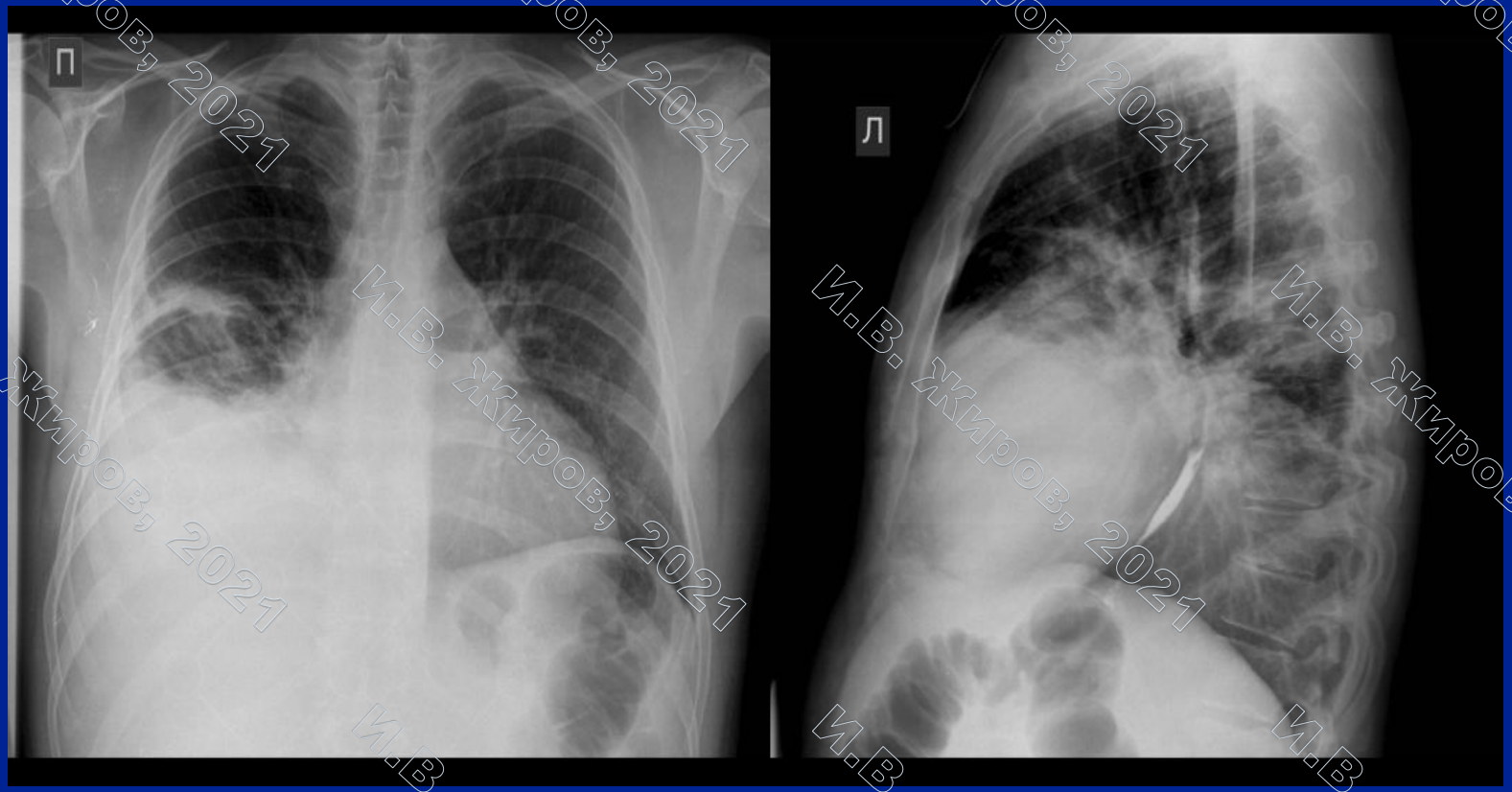
- Признаки ХСН

ЭКГ:

- Нет специфических признаков. Может быть снижение вольтажа R, нарушения ритма и проводимости, неспецифические изменения ST и T. При обширном фиброзе ЛЖ может регистрироваться зубец Q — имитация переднего ИМ

И.В. Жиров, 2021

Рентгенография органов грудной клетки



- Признаки кардиомегалии
- Сглаженность контуров левых отделов сердца
- Признаки артериальной и венозной легочной гипертензии, расширение корней легких

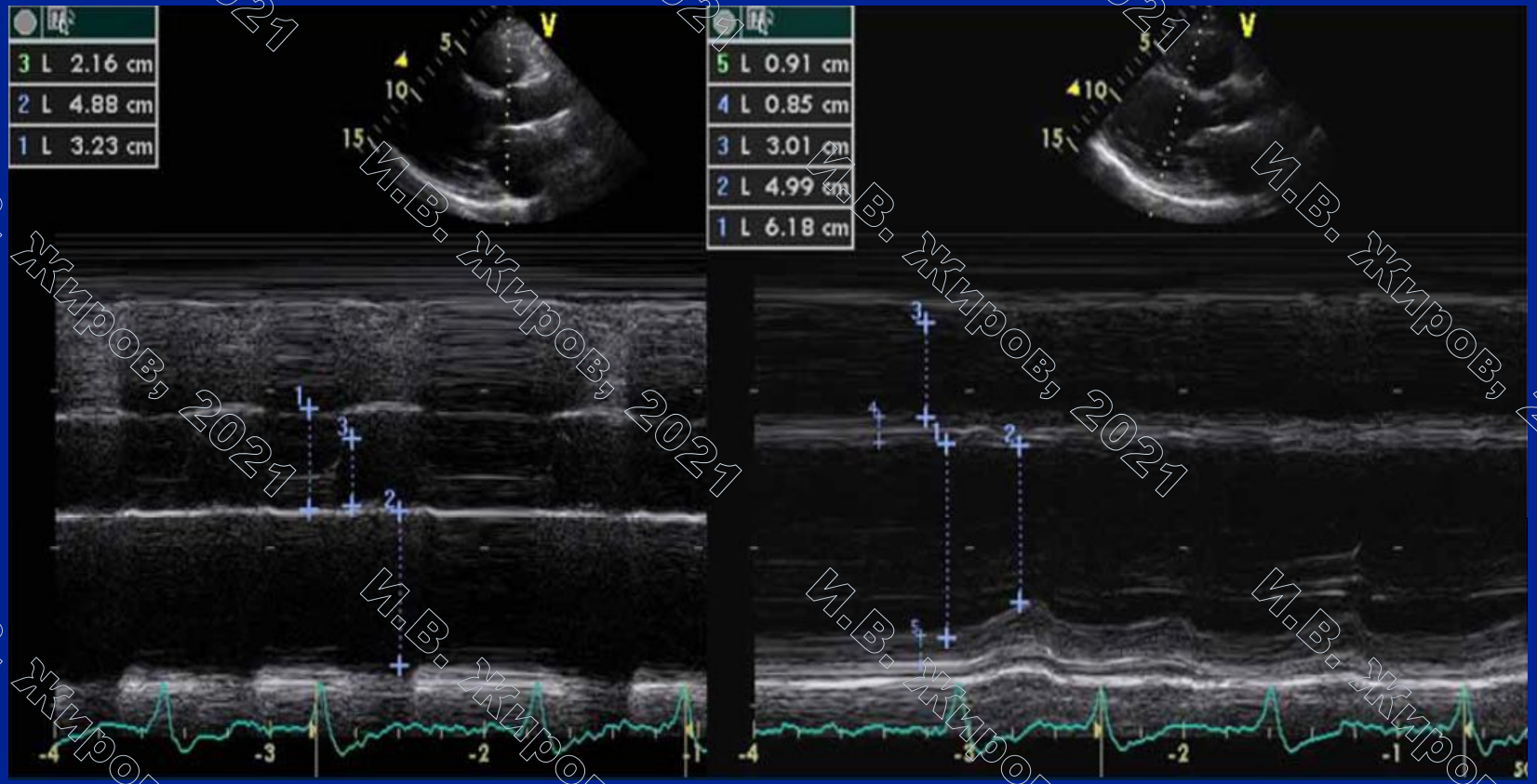
И.В. Жиров, 2021

Эхокардиография

- Снижение ФВ ЛЖ

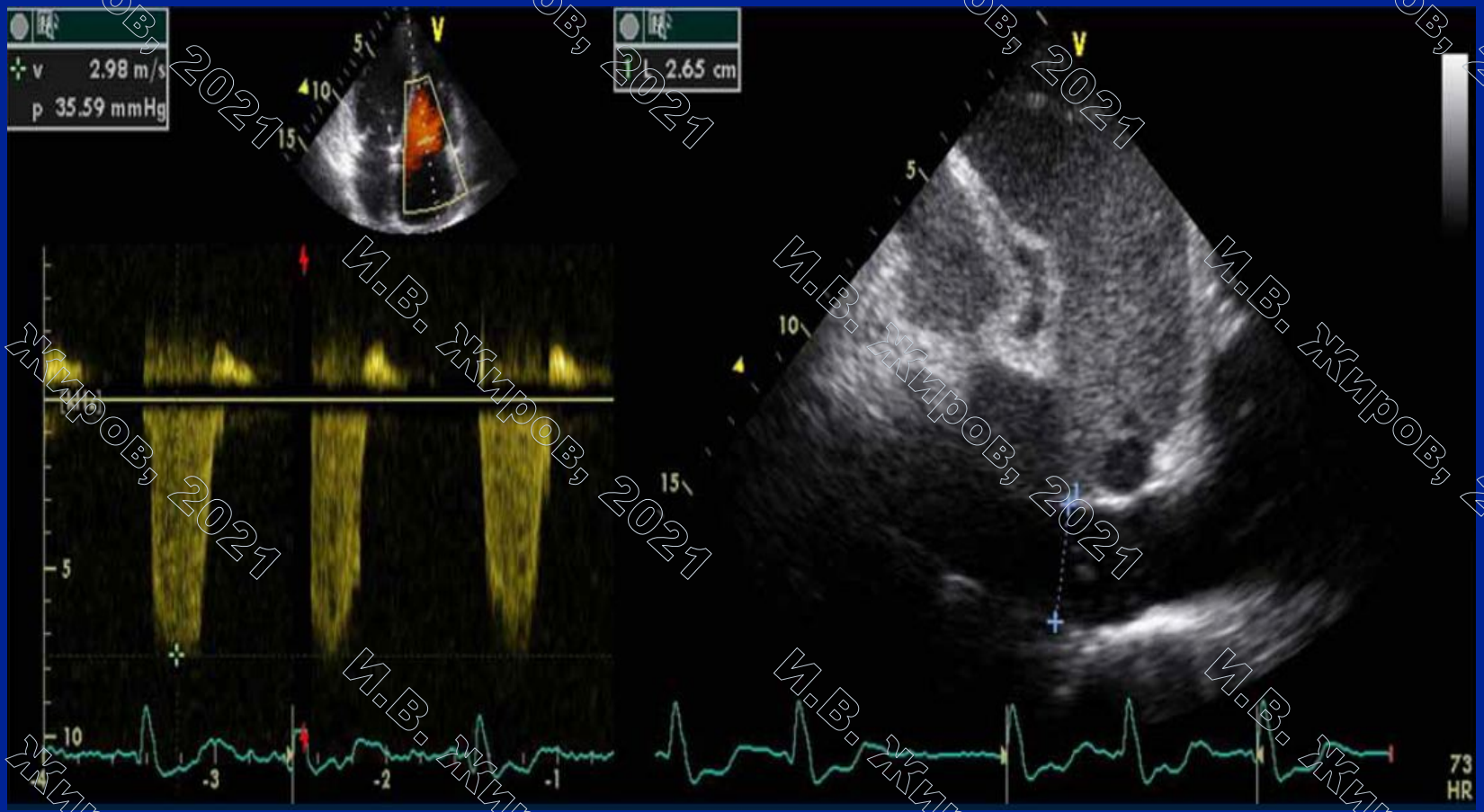
И.В. Жиров, 2021

- Значительная дилатация всех камер сердца при нормальной или уменьшенной толщине стенок



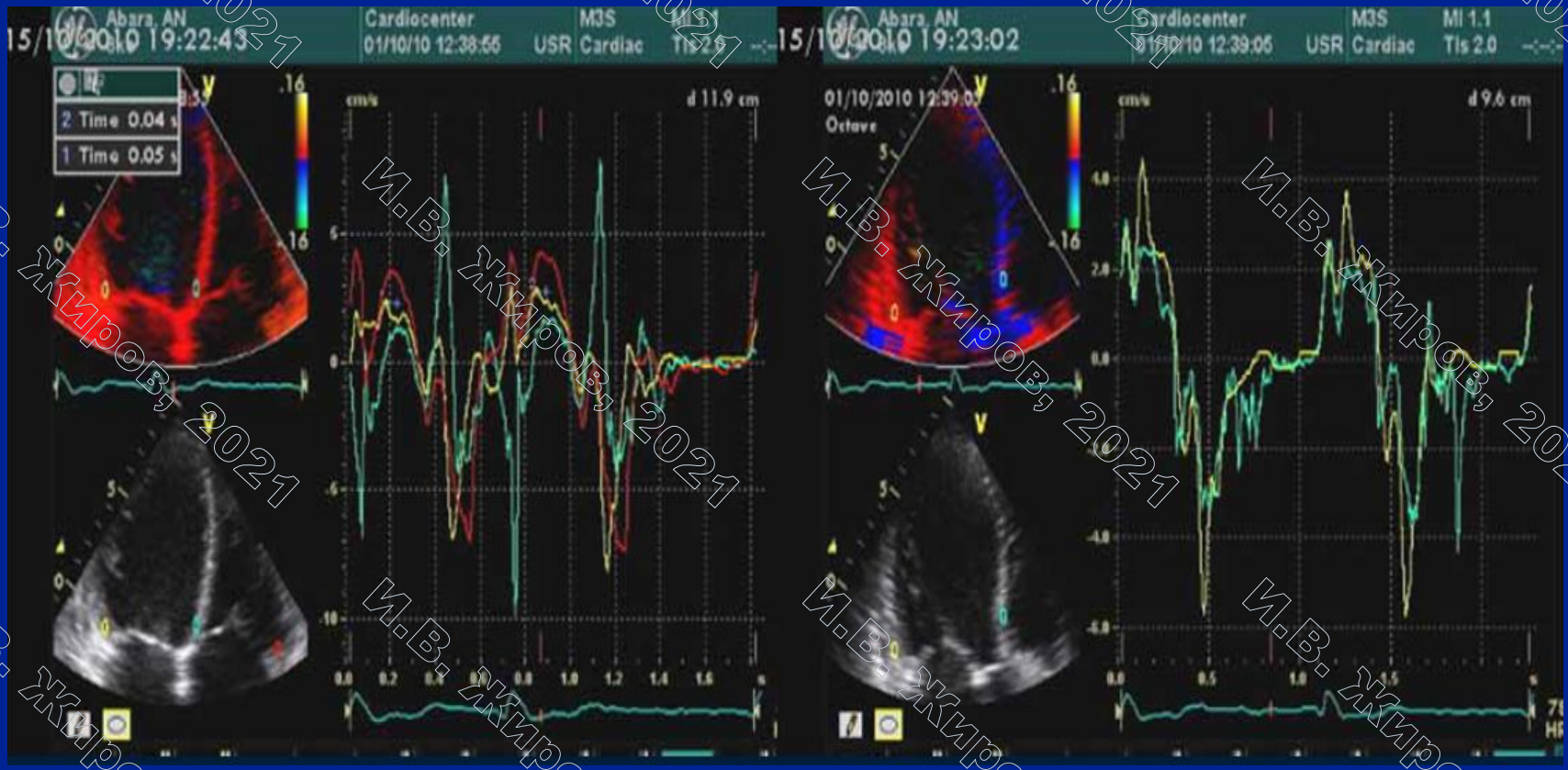
И.В. Жиров, 2021

- Легочная гипертензия



И.В. Жиров, 2021

- Диссинхрония миокарда (по данным тканевой миокардиальной допплер-эхокардиографии)



И.В. Жиров, 2021

Радионуклидные методы

Могут использоваться при технических проблемах с ЭХОКГ: оценка размеров камер сердца, сократимости левого и правого желудочков, диссинхронии, очаговых изменений. Дифференциальный диагноз с ИБС. Использование МИБГ позволяет провести раннюю диагностику зон поражения и выполнить биопсию из этих зон

МРТ и МСКТ

1. Дифференциалная диагностика с другими кардиомиопатиями: АДПЖ, эндокардиальным фиброэластозом, амилоидозом, саркоидозом, миокардитом, между инфильтративной и воспалительной КМП

2. Выявление пациентов с высоким риском внезапной смерти (с обширными зонами фиброза)

КВГ

Выявляются интактные артерии. Инвазивное измерение параметров гемодинамики

И.В. Жиров, 2021

Лабораторные тесты при подозрении на ДКМП

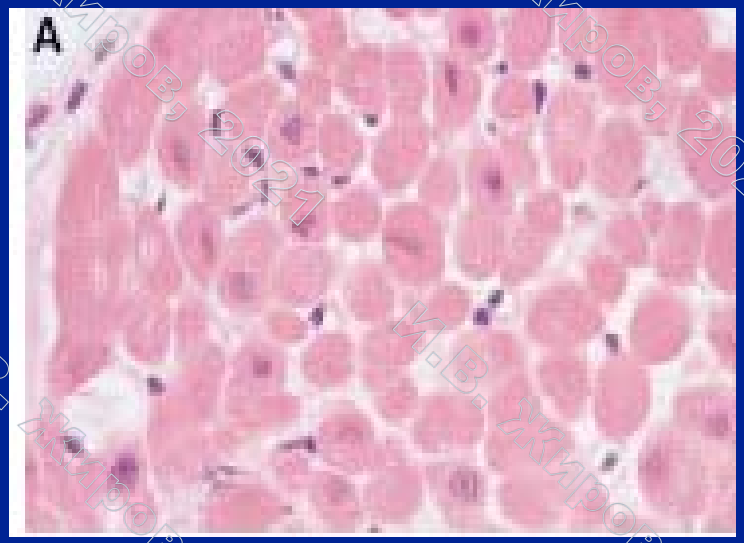
- СОЭ
- КФК
- Серологические вирусные реакции (при остром развитии)
- Печеночные пробы
- Сывороточное железо, трансферрин
- Оценка функции щитовидной железы
- По специальным показаниям:
  - Определение в крови: аутоантител, карнитина, лактата/пирувата, селена, ацилкарнитиновый профиль, транскетолазы (бери-бери), маркеров ВИЧ, гепатита С, энтеровирирусов, наркотических веществ
  - Определение в моче: органических кислот, аминокислот
  - Биопсия скелетных мышц
  - Биопсия эндокарда

И.В. Жиров, 2021

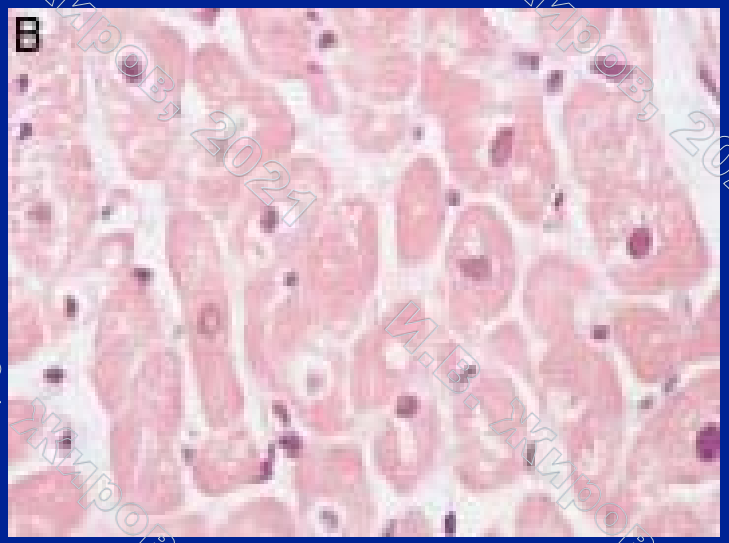
Эндомиокардиальная биопсия

- Проведение дифференциального диагноза со вторичными КМП, исключение гигантоклеточного и лимфоцитарного миокардита
- Определение наличия воспаления в миокарде и персистенции вирусов — определение дальнейшей тактики лечения

Норма



ДКМП



Потеря миофибрилл миоцитами
и пустые пространства в цитоплазме

И.В. Жиров, 2021

Недостатки «Далласских» критериев

Противоположные заключения разных экспертов. Противоречия с другими маркерами вирусной инфекции и иммунного воспаления в сердце. Противоречия с исходом лечения

Иммуногистохимический метод:

Позволяет провести количественную и качественную оценку воспалительных клеток, в первую очередь Т-лимфоцитов.

Наличие > 14 лейкоцитов/мм², особенно Т-лимфоцитов или активированных Т-клеток и/или скопления Т-лимфоцитов (CD3+, CD68) свидетельствует о наличии воспаления (>7 CD3+ в мм² или 2 в поле зрения)

Diagnosis of Myocarditis
Death of Dallas Criteria

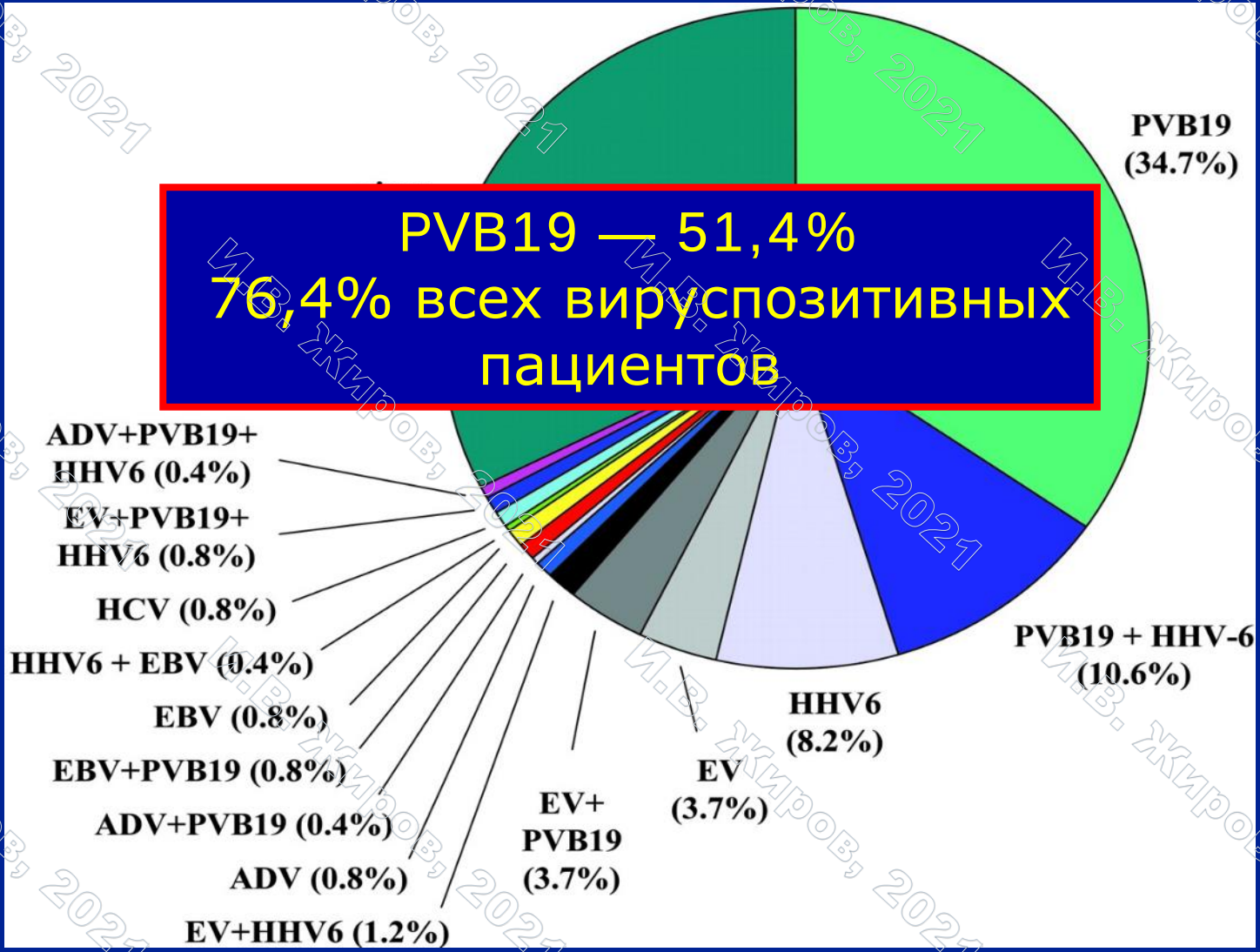
Kenneth L. Baughman, MD

(*Circulation.* 2006;113:593-595.)

© 2006 American Heart Association, Inc.

И.В. Жиров, 2021

Распространенность различных вирусов при ПЦР в биоптатах миокарда у пациентов с ДКМП



U. Kuhl et al, Circulation, 2005

Парвовирус B19

Открыт в 1970-х годах Y. Cossart в донорской крови. Затем выделен у детей с преходящим апластическим кризом на фоне серповидноклеточной анемии, а также у детей с «пятой болезнью».

Клинические проявления:

В большинстве случаев инфицирование происходит в детском возрасте. 50% детей в возрасте 15 лет имеют специфические антитела к PVB19.

Чаще всего инфицирование протекает бессимптомно или проявляется в виде «пятой болезни»

У взрослых — артропатия

У пациентов с серповидноклеточной болезнью — преходящий апластический криз

При врожденном или приобретенном иммунодефиците — персистирующая виремия и аплазия красного ростка

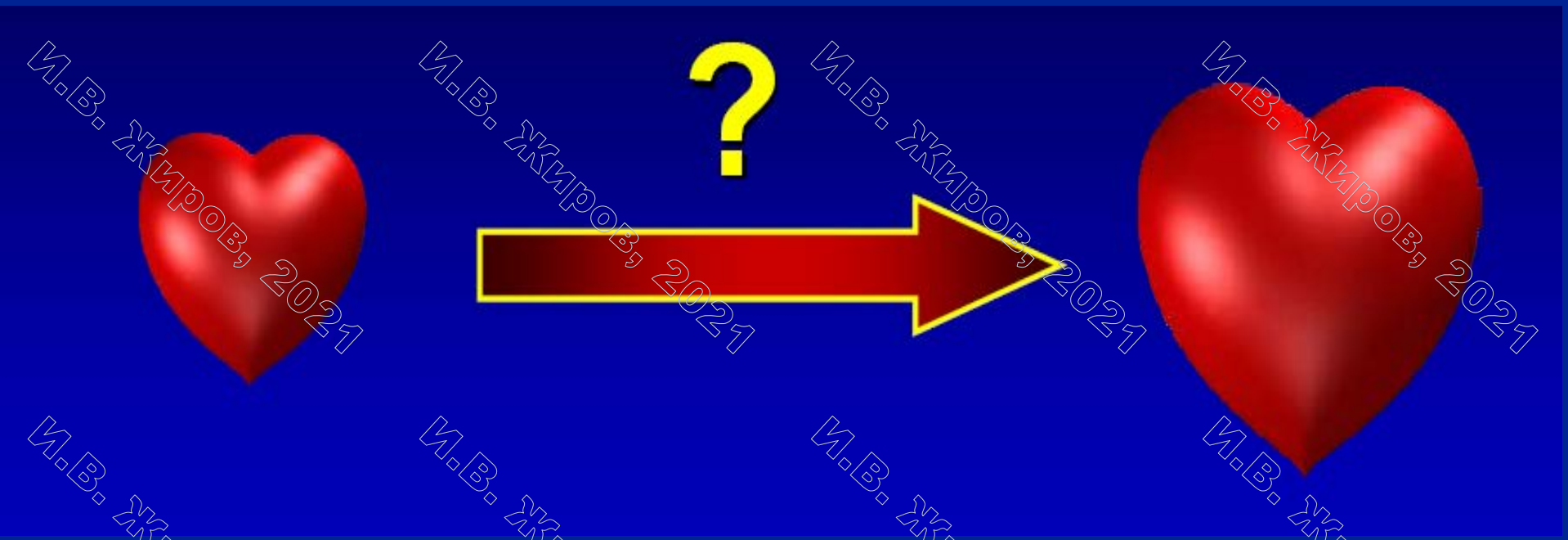
Водянка плода

Описаны несколько случаев острого вирусного миокардита и гепатита у детей

Длительное время может персистировать в различных тканях (суставах, печени, кожи)

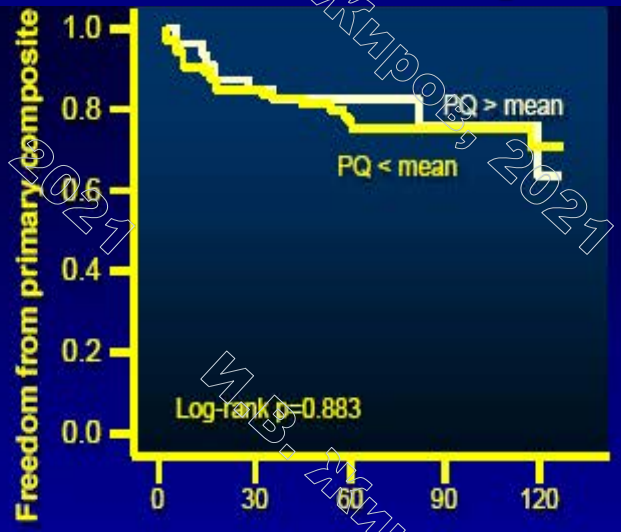
И.В. Жиров, 2021

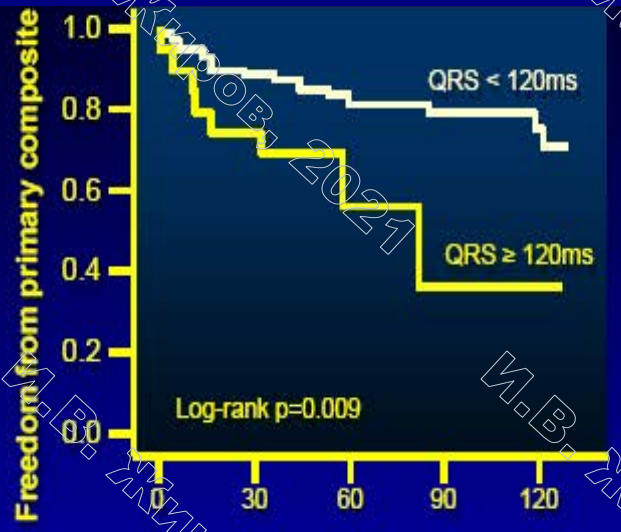
Предикторы прогрессирования миокардита в кардиомиопатию и неблагоприятного прогноза

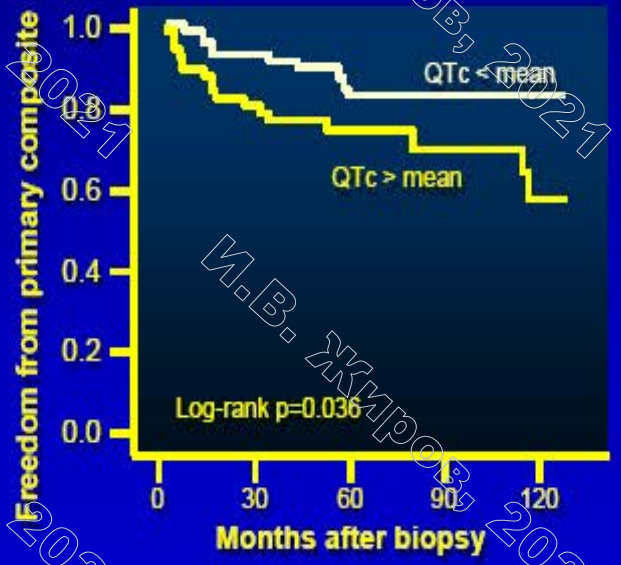


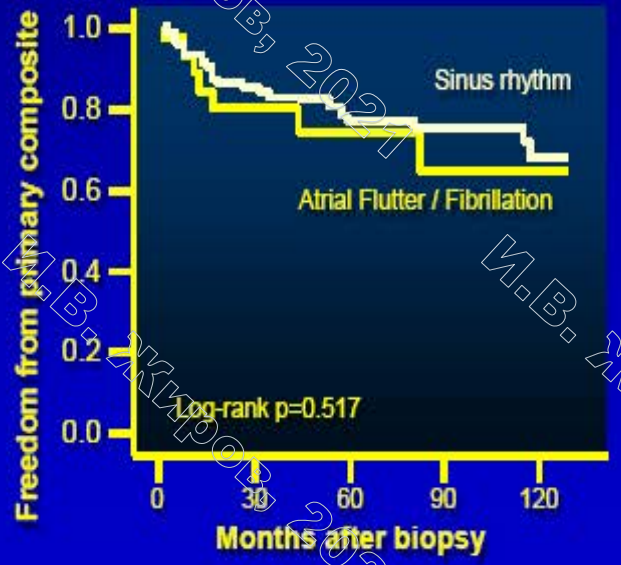
И.В. Жиров, 2021

Прогностическая ценность ЭКГ критериев при ВКМП







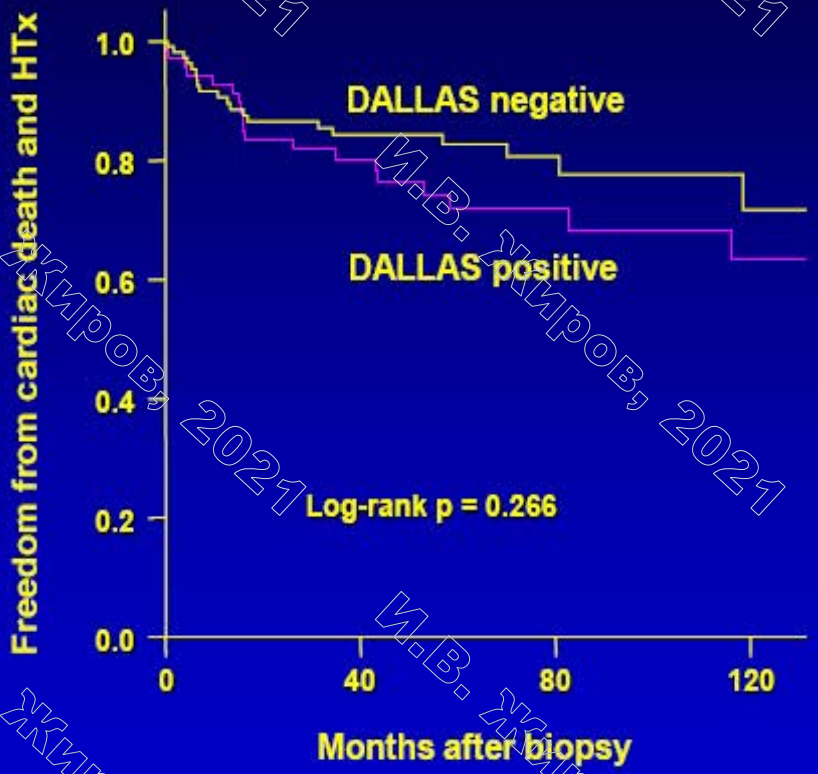


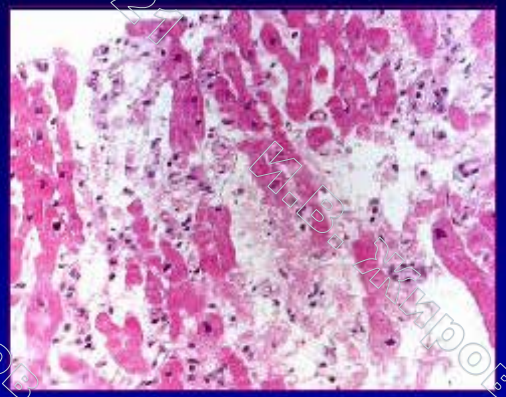
Ukena et al (2009): Submitted

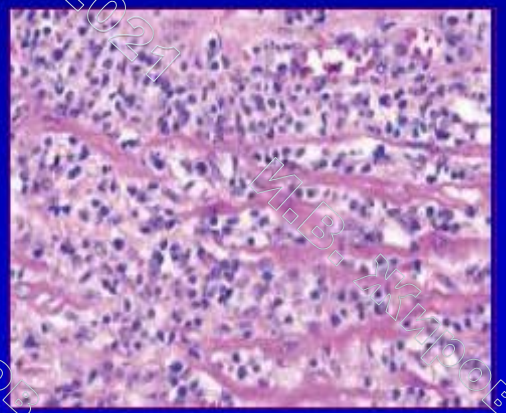
И.В. Жиров, 2021

Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis

Ingrid Kindermann, MD; Michael Kindermann, MD; Reinhard Kandolf, MD; Karin Klingel, MD; Burkhard Bültmann, MD; Thomas Müller; Angelika Lindinger, MD; Michael Böhm, MD



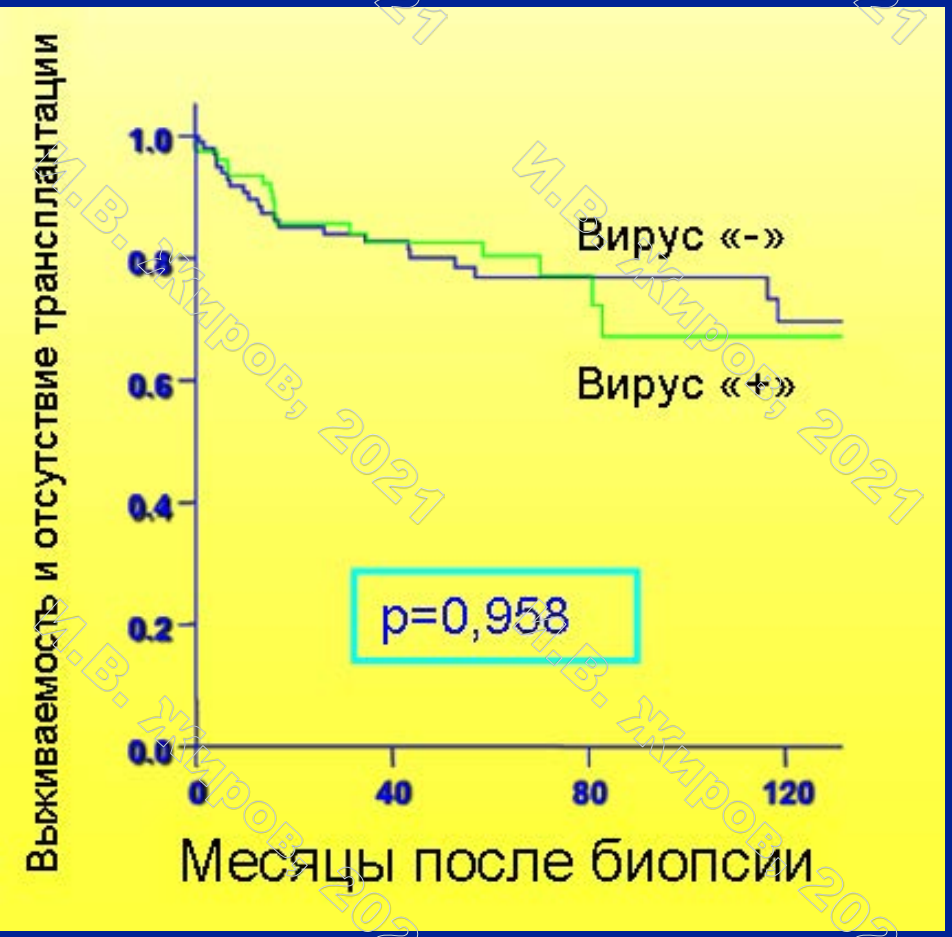




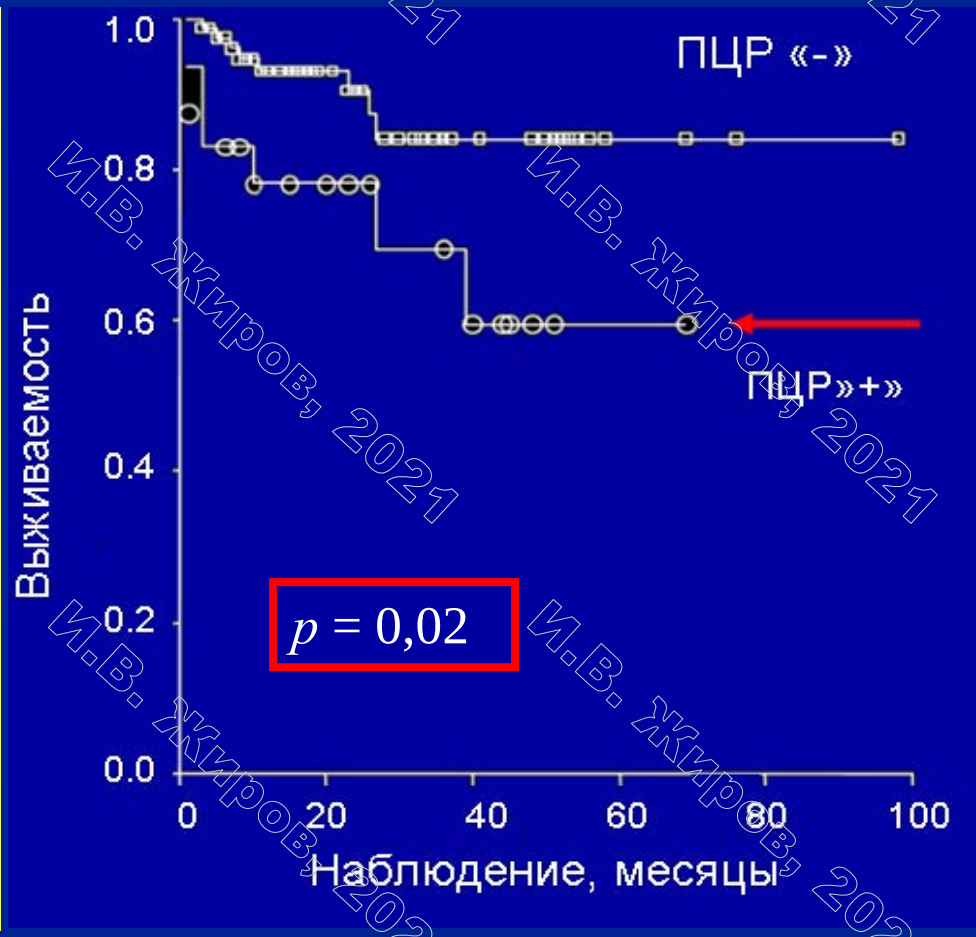
Kindermann et al, Circulation 118 (2009): 639-648

М.В. Жиров, 2021

Прогностическое значение определения вирусов в миокарде



Kindermann, et al, Circulation, 2009

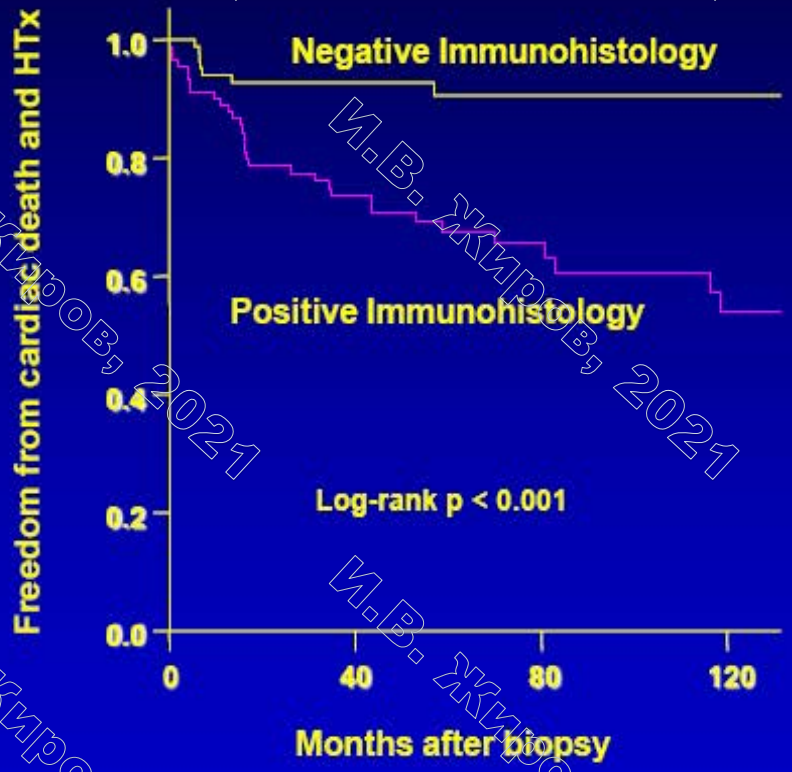


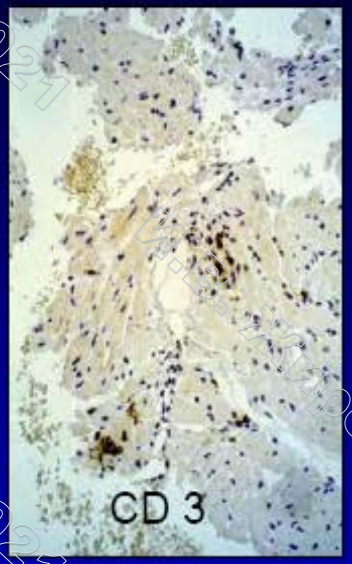
A. Caforio,et al EHJ, 2007

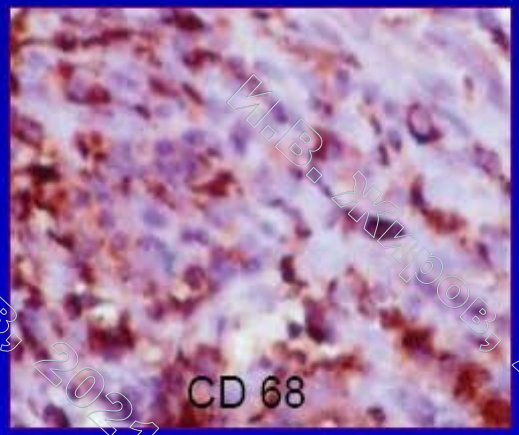
И.В. Жиров, 2021

Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis

Ingrid Kindermann, MD; Michael Kindermann, MD; Reinhard Kandolf, MD; Karin Klingel, MD; Burkhard Bültmann, MD; Thomas Müller; Angelika Lindinger, MD; Michael Böhm, MD





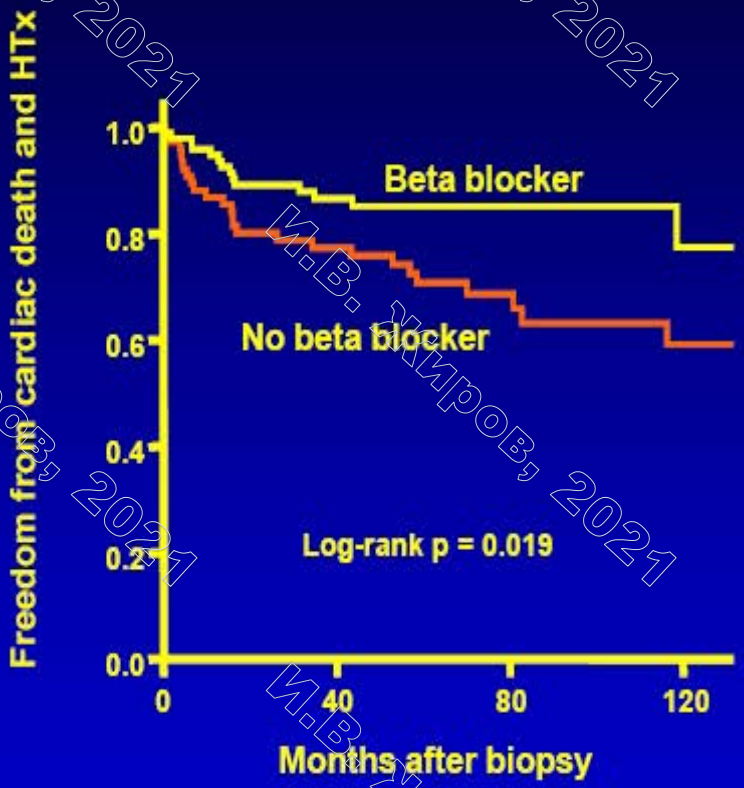


Kindermann et al, Circulation 118 (2009): 639-648

И.В. Жиров, 2021

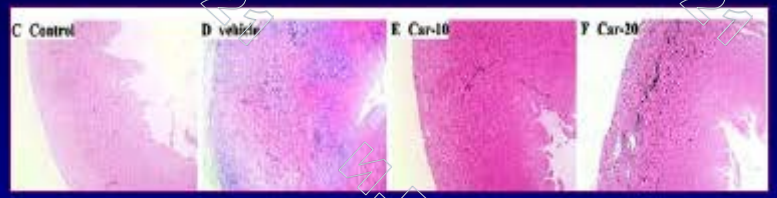
Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis

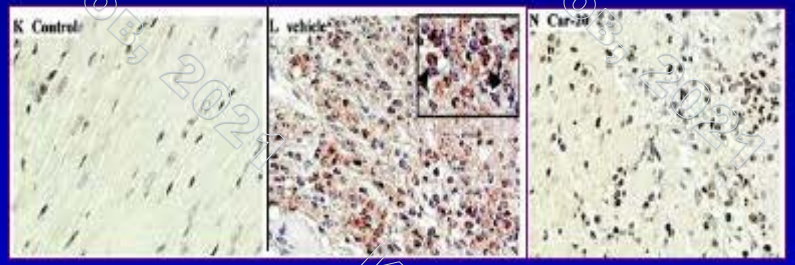
Ingrid Kindermann, MD; Michael Kindermann, MD; Reinhard Kandolf, MD; Karin Klingel, MD; Burkhard Bültmann, MD; Thomas Müller; Angelika Lindinger, MD; Michael Böhm, MD



NO. AT RISK

Beta blocker	103	62	22	10
No beta blocker	77	53	25	15





Yuan et al, Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 286: H83-90

Kindermann et al, Circulation 118 (2009): 639-648

И.В. Жиров, 2021

Алгоритм лечения больного ДКМП

ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНАЯ БИОПСИЯ

- ≥ 14 Лфц и Мф/мм²
  ПЦР на кардиотропные вирус «+»
  = вирус-положительный ВКМП
- < 14 Лфц и Мф/мм²
  ПЦР на кардиотропные вирус «+»
  = Хроническая вирусная КМП
- ≥ 14 Лфц и Мф/мм²
  ПЦР на кардиотропные вирус «-»
  = ВКМП
- < 14 Лфц и Мф/мм²
  ПЦР на кардиотропные вирус «-»
  = ДКМП

Стандартная симптоматическая терапия ХСН

- Специфическая противовирусная терапия
- Иммуносупрессивная терапия
  Иммуномодуляторы?
  Иммуносорбция

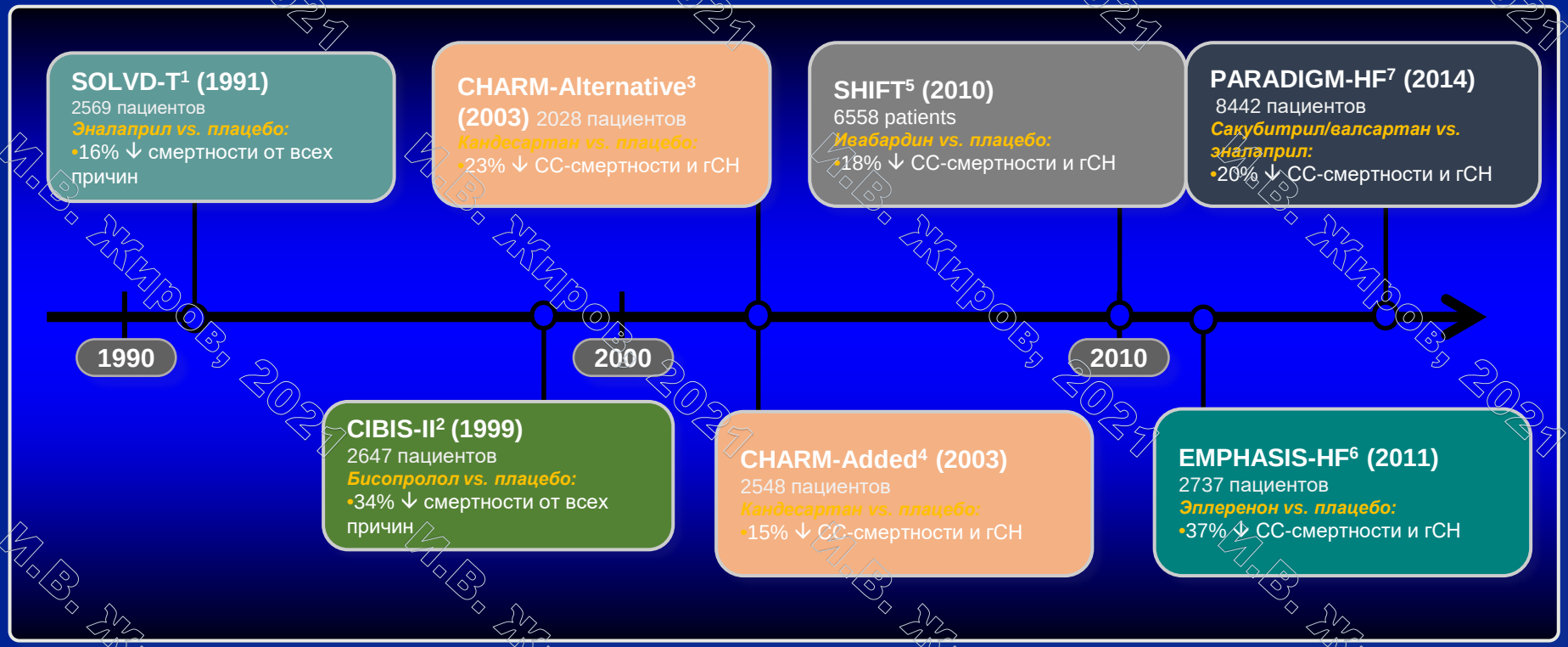
И.В. Жиров, 2021

Лечение ДКМП

1. Лечение сердечной недостаточности! Проводится по общим стандартам
2. Иммуносупрессивная терапия
3. Иммуномодулирующая терапия (пентаглобин)
4. Противовирусная (валцикловир, фамцикловир, интерфероны)
5. Немедикаментозное лечение:
   - РСТ и/или ИКД
   - Хирургические методы лечения
   - Иммуносорбция?
   - Клеточная терапия?

И.В. Жиров, 2021

Ключевые исследования при HFrEF



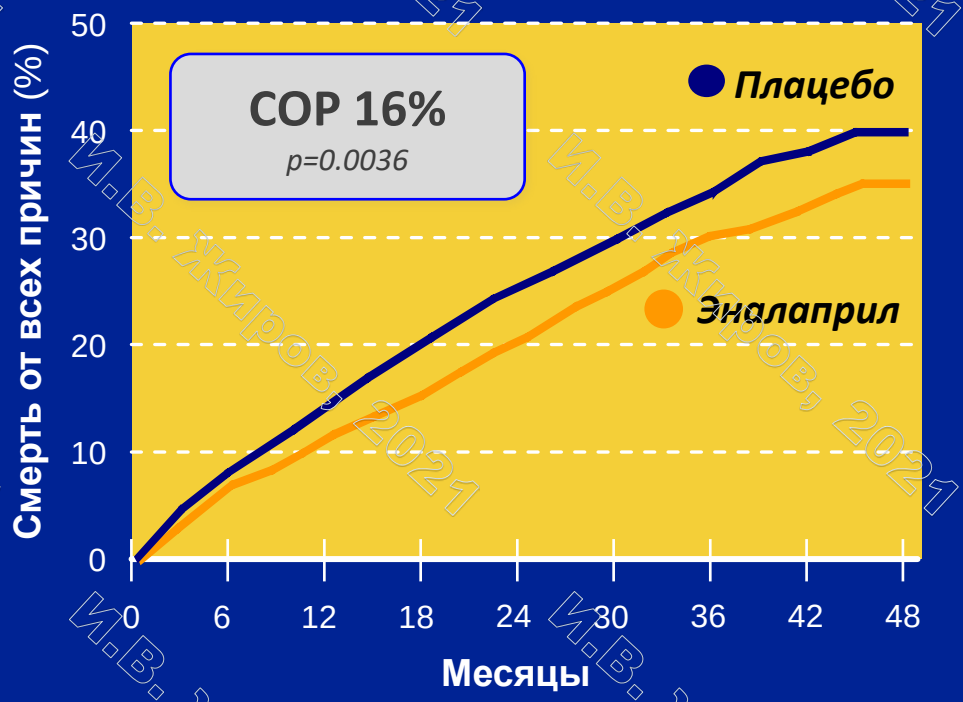
СС – сердечно-сосудистый; гСН – госпитализация по поводу сердечной недостаточности; HFrEF – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса

1. SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991;325:293–302; 2. CIBIS-II Investigators. Lancet 1999;353:9–13; 3. Granger et al. Lancet 2003;362:772–6; 4. McMurray et al. Lancet 2003;362:767–71; 5. Swedberg et al. Lancet 2010;376:875–85; 6. Zannad et al. N Engl J Med 2011;364:11–21; 7. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004

И.В. Жиров, 2021

SOLVD-Treatment: эналаприл для лечения пациентов с HFrEF

SOLVD-Treatment	
Вмешательство	Эналаприл 2,5-20 мг* vs плацебо*
Количество пациентов	2,569
Средний возраст (лет)	61
Женщины (%)	19.7
ФВ ЛЖ	≤35%
Первичная конечная точка	Смерть от всех причин
Длительность наблюдения (мес.)	41.4



* в дополнение к стандартной терапии СН

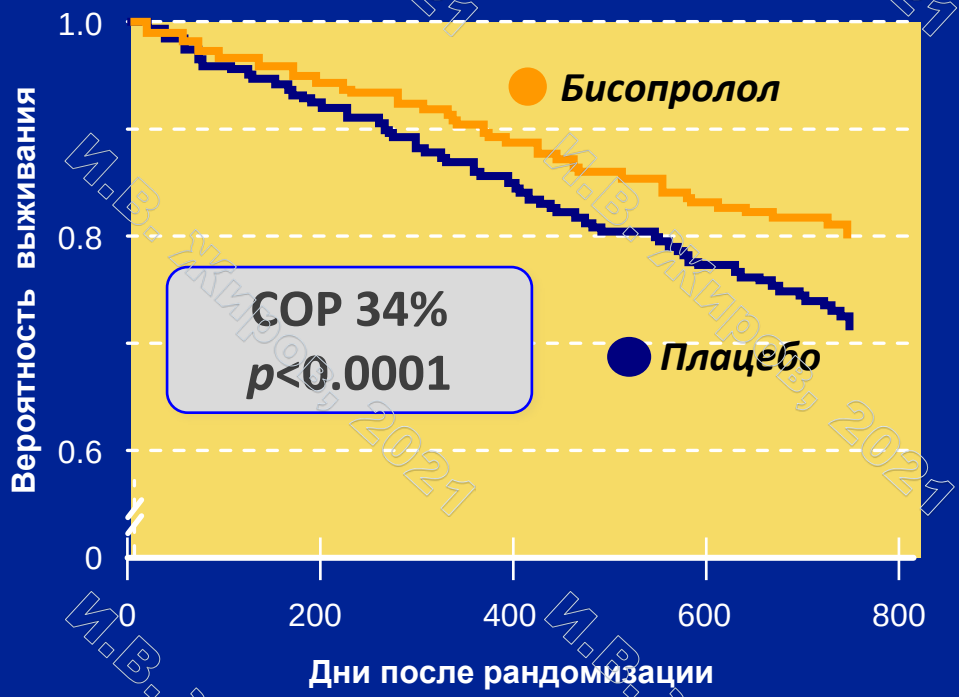
СН — сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; COP — снижение относительного риска

SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991;325:293–302

И.В. Жиров, 2021

CIBIS-II: бисопролол для пациентов с HFrEF

CIBIS-II	
Вмешательство	Бисопролол 1,25-10 мг* vs плацебо*
Количество пациентов	2,647
Средний возраст (лет)	61
Женщины (%)	20
ФВ ЛЖ	≤35%
Первичная конечная точка	Смерть от всех причин
Длительность наблюдения (мес.)	1.3



* в дополнение к стандартной терапии СН

СН — сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; СОР — снижение относительного риска

CIBIS-II Investigators. Lancet 1999;353:9–13

И.В. Жиров, 2021

EMPHASIS-HF: эплеренон для пациентов с HFrEF

EMPHASIS-HF	
Вмешательство	Эплеренон 50 мг* vs плацебо*
Количество пациентов	2,737
Средний возраст (лет)	68.7
Женщины (%)	22.3
ФВ ЛЖ	≤35%
Первичная конечная точка	Совокупная частота случаев СС-смерти и госпитализаций по поводу СН
Длительность наблюдения (мес.)	21

* в дополнение к стандартной терапии СН

СН — сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; СС — сердечно-сосудистый; СОР — снижение относительного риска

Zannad et al. N Engl J Med 2011;364:11–21

И.В. Жиров, 2021

Альдостерон запускает механизмы внезапной сердечной смерти

- 35-50% смертности от сердечной недостаточности ежегодно связано с желудочковыми аритмиями
- Электрическая нестабильность — основная характеристика миокарда при сердечной недостаточности

С изменениями Näbauer et al. *Cardiovasc Res*. 1998;37:324-334.
Janse. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1999;92(suppl I):9-16.

И.В. Жиров, 2021

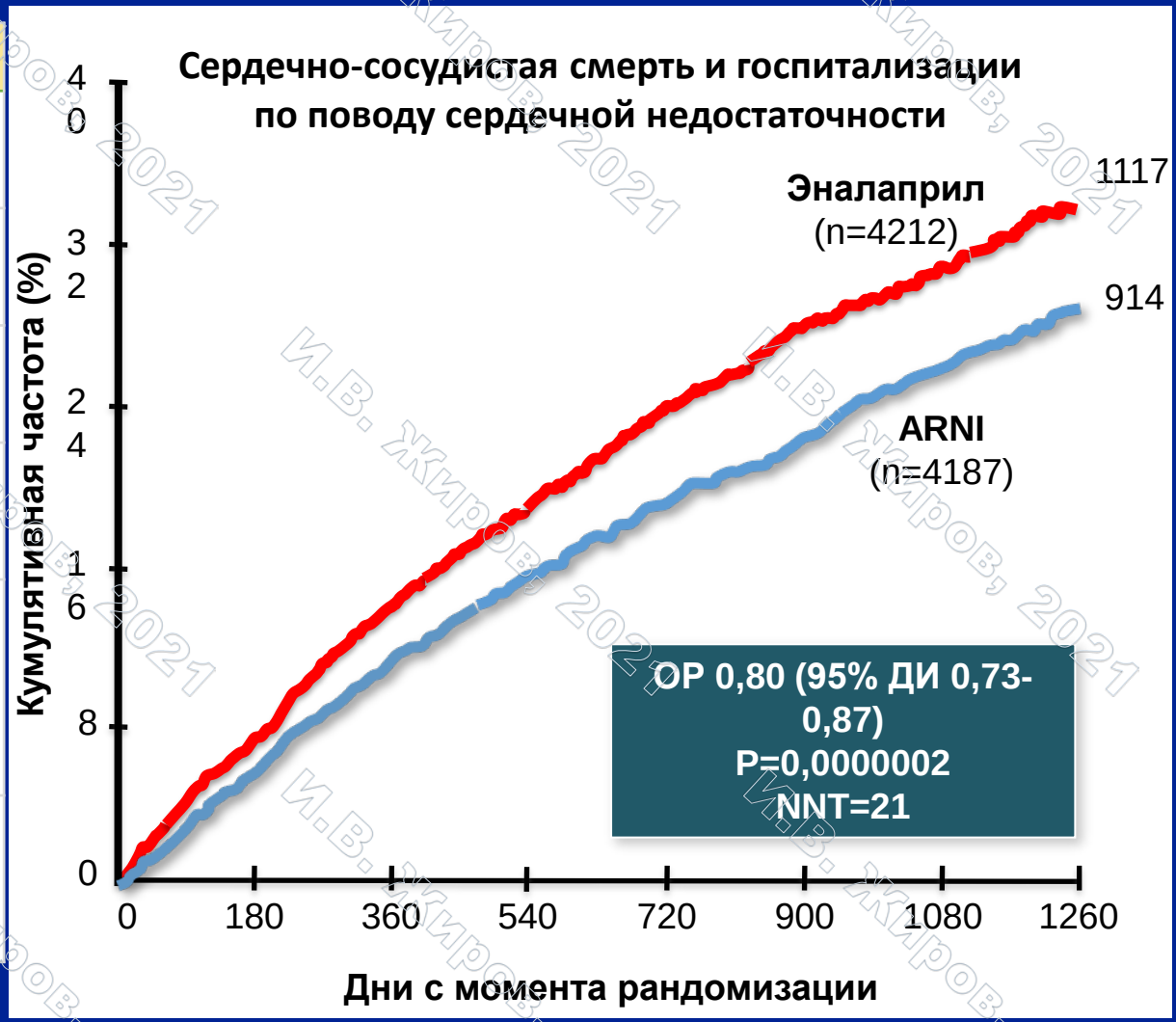
Рекомендации по лечению желудочковых нарушений ритма у больных ХСН

Выявление и коррекция потенциальных усугубляющих/ /провоцирующих факторов (например, электролитные нарушения, проаритмические препараты, ишемия миокарда) у больных с желудочковыми нарушениями ритма	IIa	C
Бета-блокаторы, АМКР и сакубитрил/валсартан снижают риск внезапной смерти и рекомендованы пациентам с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и желудочковыми аритмиями	I	A
Имплантация КВД или СРТ-Д рекомендованы для отдельных групп пациентов с ХСН и сниженной ФВЛЖ	I	A
Должны быть рассмотрены возможные стратегии лечения аритмий у пациентов с КВД (или у пациентов с отсутствием показаний к КВД), в том числе оптимизация фармакологического лечения СН, амиодарон, катетерная абляция и СРТ	IIa	C
Рутинное использование антиаритмических препаратов не рекомендовано у пациентов с СН и бессимптомными желудочковыми нарушениями ритма в связи с риском ухудшения СН, смерти и проаритмическими эффектами препаратов	III	A

М.В. Жиров, 2021

Исследование PARADIGM-HF: первичная конечная точка

PARADIGM-HF	
Вмешательство	ARNI 200 мг* vs эналаприл 10 мг*
Количество пациентов	8442
Средний возраст (лет)	63.8
Женщины (%)	21.7
ФВ ЛЖ	≤40%
Первичная конечная точка	Совокупная частота случаев СС-смерти и госпитализаций по поводу СН
Длительность наблюдения (мес.)	27



* в дополнение к стандартной терапии СН

СН — сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; СС — сердечно-сосудистый; NNT (number needed to treat) — коэффициент эффективности лечения; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; ARNI (angiotensin receptors/neprilisine inhibitor) — ингибитор рецепторов ангиотензина и неприлизина

McMurray et al. N Engl Med 2014;371:993–1004.

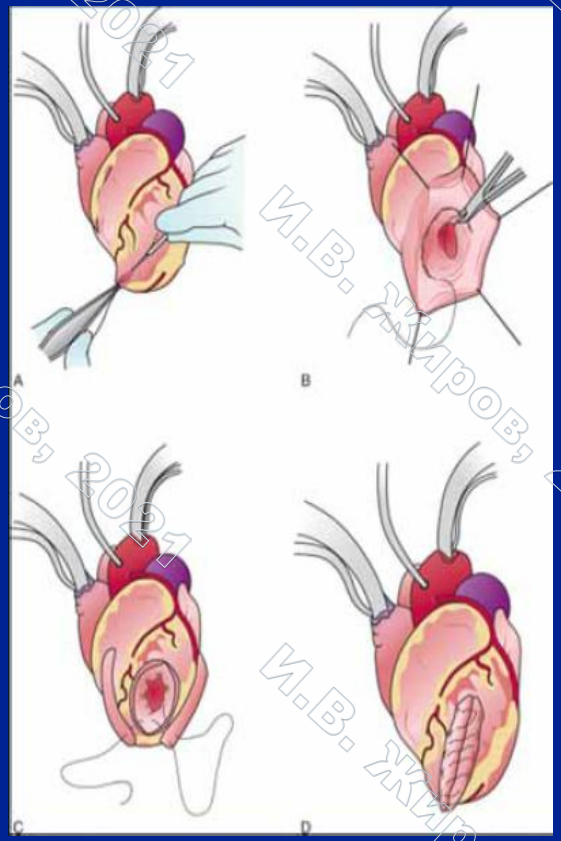
И.В. Жиров, 2021

Хирургические методы лечения

- Трансплантация сердца
- Частичная вентрикулэктомия (операция Батисты)
- Экстракардиальный сетчатый каркас
- Искусственный левый желудочек

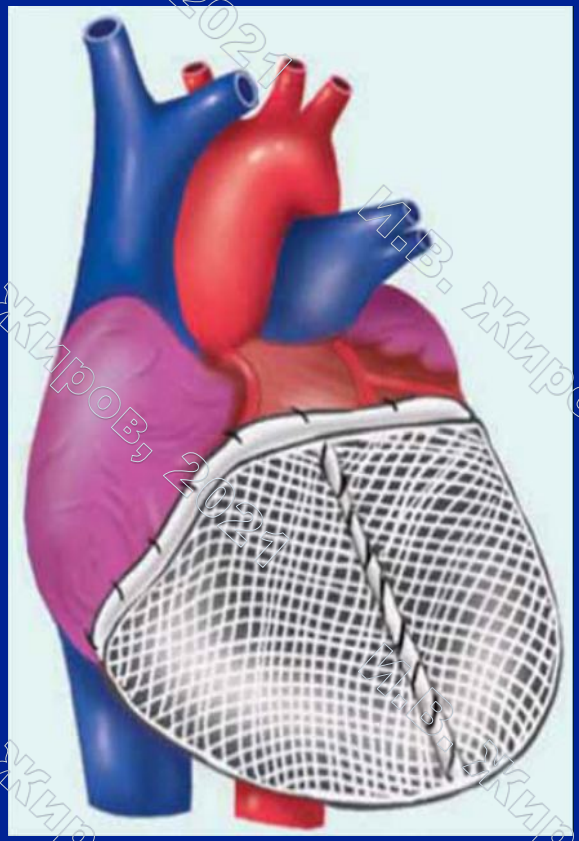
И.В. Жиров, 2021

Вентрикулопластика (операция Батиста, модификация по Дору)



Высокая смертность

Экстракардиальные каркасы (CorCap, Paracor)



Может сочетаться с пластикой или протезированием клапанов

И.В. Жиров, 2021

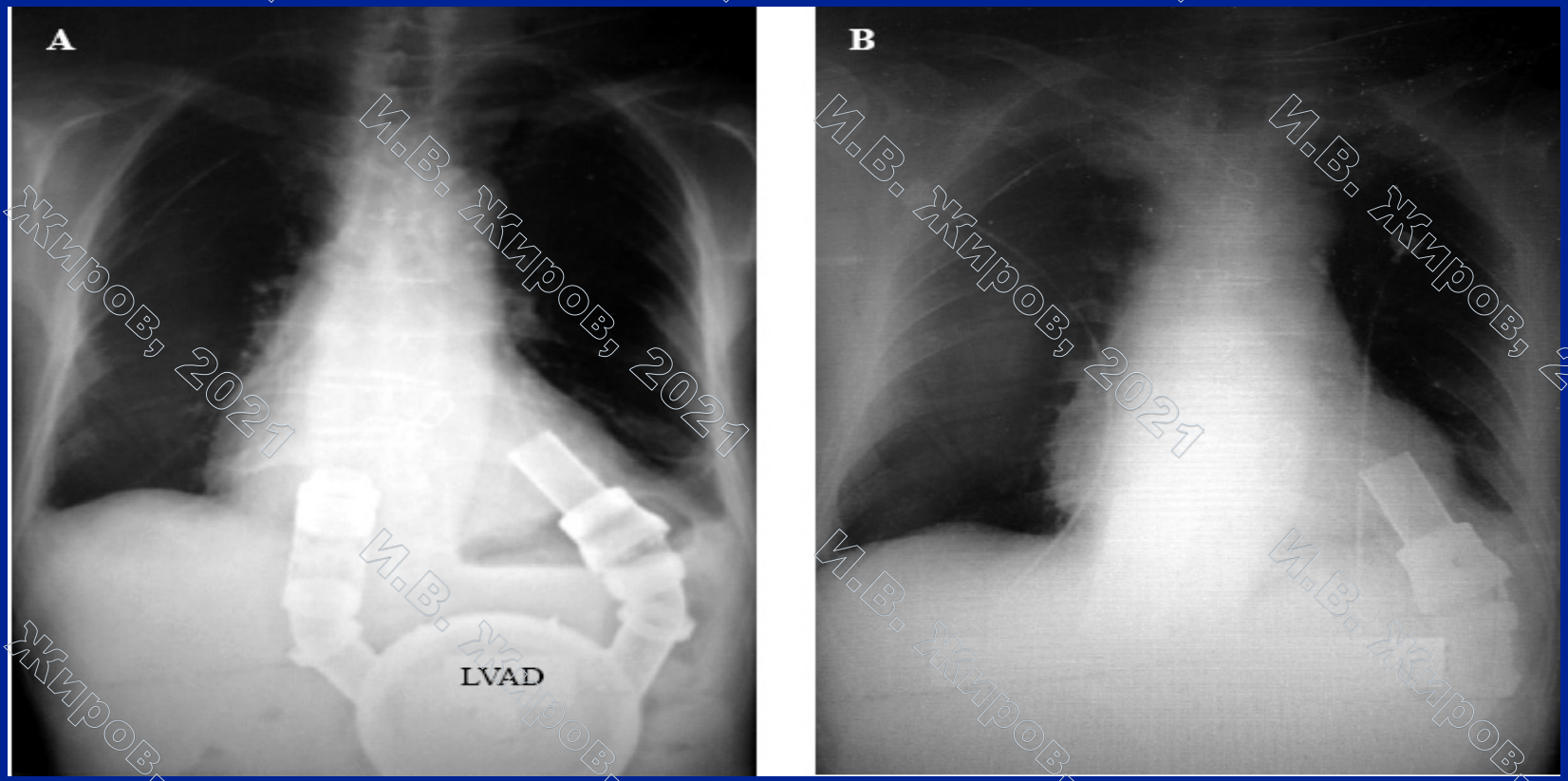
Искусственный левый желудочек

- « … в специальных исследованиях доказано, что постановка ИЛЖ **значимо улучшает прогноз** больных с критической ХСН (уровень доказанности В). По своей эффективности (влиянию на выживаемость) метод имплантации ИЛЖ **превосходит все терапевтические** методы лечения..»

Российские рекомендации по лечению ХСН (третий пересмотр), 2009

И.В. Жиров, 2021

Срок нахождения ИЛЖ в организме — до 7 лет



Через 5 дней

Через 520 дней

И.В. Жиров, 2021

Годичная выживаемость после имплантации ИЛЖ

Уровень 1 — пациенты с критической гипотензией, несмотря на инотропную и вазопрессорную поддержку — 65%

Уровень 2 — пациенты, хронически зависимые от инотропной стимуляции — 72%

INTERMACS Study, 2009

И.В. Жиров, 2021

Годичная выживаемость после имплантации ИЛЖ

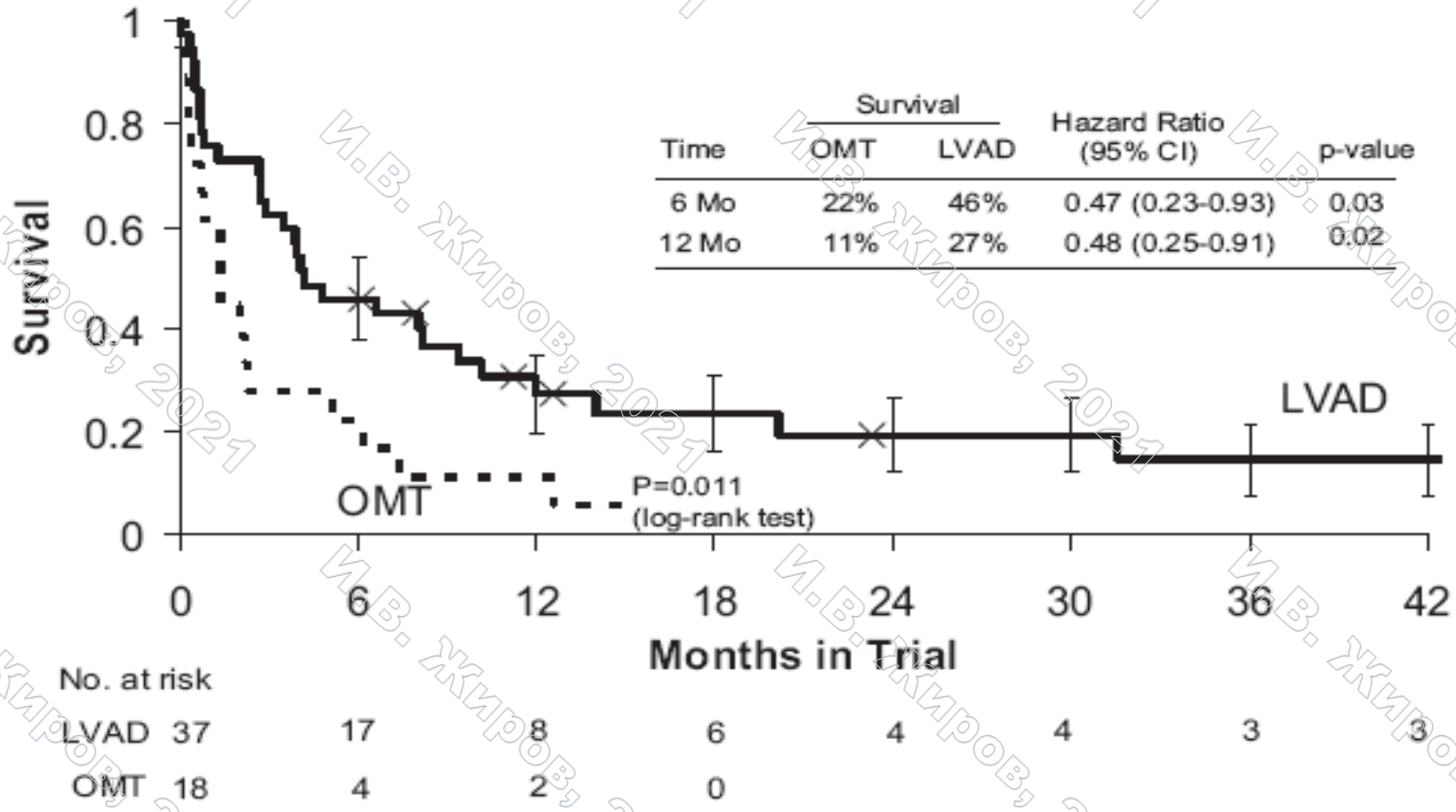
Уровень 3 — пациенты с развитием полиорганных поражений при попытке прекращения инотропной стимуляции — 82%

Уровень 4 — пациенты, требующие неуклонного повышения доз диуретиков вследствие задержки жидкости — 75%

INTERMACS Study, 2009

И.В. Жиров, 2021

Долгосрочная эффективность ИЛЖ. Смертность



Time	Survival OMT	Survival LVAD	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
6 Mo	22%	46%	0.47 (0.23-0.93)	0.03
12 Mo	11%	27%	0.48 (0.25-0.91)	0.02

Intrepid Trial, 2007

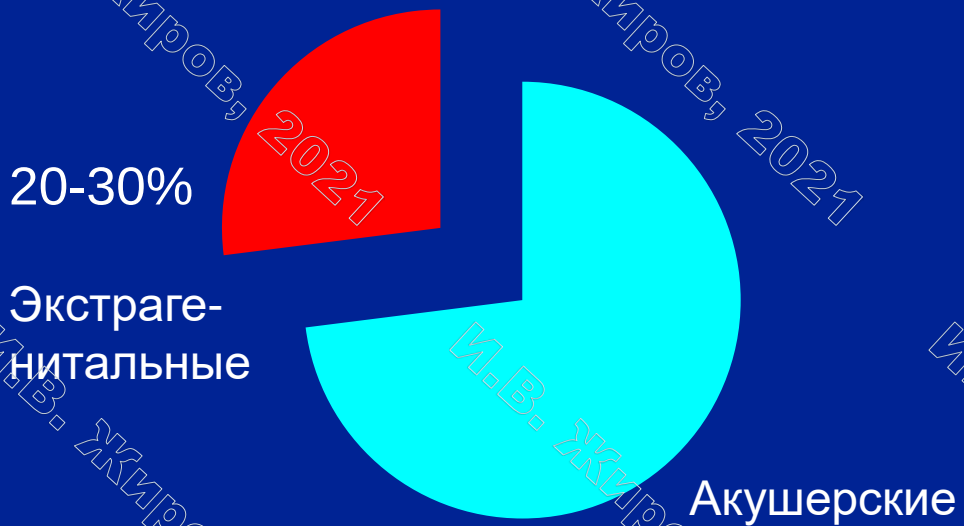
Перипартальная кардиомиопатия
Определение

ПКМП — идиопатическая кардиомиопатия, при которой сердечная недостаточность связана с систолической дисфункцией ЛЖ, развивающейся в последние месяцы беременности или первые месяцы после родов. При этом другая причина СН отсутствует. Дилатация ЛЖ может отсутствовать, однако ФВЛЖ почти всегда менее 45%

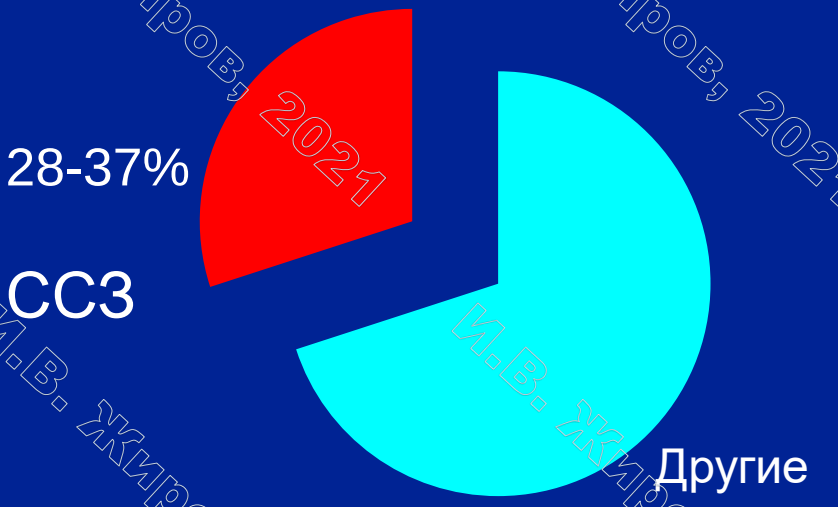
European Journal of Heart Failure (2010) 12, 767–778

И.В. Жиров, 2021

ПРИЧИНЫ МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ



ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫЕ ПРИЧИНЫ



Частота выявления ССЗ у беременных — 0,4-4,7%

Гипертоническая болезнь — 7-30%

Нарушения ритма сердца — 18,3%

Острый коронарный синдром — 3-6 : 100 тыс.

Перипартальная кардиомиопатия — 1: 3000-4000

И.В. Жиров, 2021

Заболеваемость ПКМП

Гаити — 1:300[1]

США — 1:2500-4000[2]

- 80% афроамериканки
- 20% белые
- практически полное отсутствие у латиноамериканцев

1. Fett et al., 2005
2. Chapa et al., 2005

И.В. Жиров, 2021

Заболеваемость ПКМП

ЮАР — 1:1000

Нигерия — 13%

Desai et al., 1995

И.В. Жиров, 2021

Заболеваемость ПКМП

Индия — 1:1374

Россия — ?

И.В. Жиров, 2021

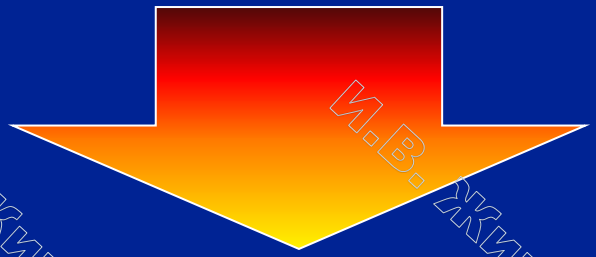
Факторы риска ПКМП

- *Возраст*
- *Количество беременностей и родов*
- *Многоплодная беременность*
- *Гестационная АГ*. Частота гестационной артериальной гипертензии от 8-10% до 43%
- *Преэклампсия.* Диагностируется у 22%
- *Этническое представительство*
- *Генетическая предрасположенность*
- *Токолитическая терапия*
- *Употребление кокаина*

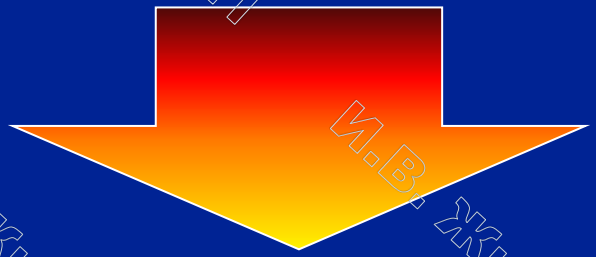
И.В. Киров, 2021

Патогенез ПКМП

ОКСИДАНТНЫЙ СТРЕСС



КАТЕПСИН D



ПРОЛАКТИН

И.В. Жиров, 2021

Патогенез ПКМП

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

- Повышение количества активных форм O_2 (свободных радикалов) повреждение белков, липидов, углеводов, ДНК, мембранных структур клеток, эндотелия
- Нарушение метаболизма кардиомиоцитов
- Дисбаланс между оксидантной и антиоксидантной системами

И.В. Жиров, 2021

Пролактин

- Основная функция пролактина — обеспечение лактации
- Пролактин синтезируется и выделяется лактотропными клетками передней доли гипофиза
- Секреция гипофизом пролактина контролируется дофаминергической системой гипоталамуса
- Уровень пролактина непостоянен и у небеременных женщин колеблется от 4,0 до 25,0 мкг/л
- В период беременности пролактин достигает пика и доходит до 250 мкг/л, что в 20 раз превышает его значения до беременности
- После родов пролактин способствует лактации и выделению молока

И.В. Жиров, 2021

Пролактин

2 формы

Общий пролактин
23 кДа

Способствует ангиогенезу и пролиферации клеток

Фрагмент
16 кДа

Подавляет ангиогенез
Вызывает вазоспазм и апоптоз
Вызывает дисфункцию кардиомиоцитов

И.В. Жиров, 2021

Основной патогенетический механизм ПКМП

Формирование «смертельного каскада»

в момент максимальной уязвимости антиоксидантной системы

Окислительный стресс → Активация катепсина D в КМЦ → Образование 16 kDa фрагмента пролактина

Триггерный механизм → Активированный катепсин D разрушает молекулу пролактина → Физиологически неактивная форма, обладающая негативным действием

16 kDa фрагмент пролактина

Формирование эндотелиальной дисфункции и разрушение уже образованных капиллярных сетей

16 kDa фрагмент пролактина

Усиление вазоконстрикторного ответа и нарушение функции КМЦ

European Journal of Heart Failure (2010) 12, 767–778

И.В. Жиров, 2021

Патогенез ПКМП

И.В. Жиров, 2021

Инфекция

- При проведении биопсии у 26 пациенток в 30,7% случаев обнаружен геном различных вирусов: парвовирус B19, вирус герпеса 6, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус

  В контрольной группе (*n* — 33) в 30,3% случаев были выделены те же вирусы

- Изучалась также связь с хламидиями, вирусами Коксаки, гриппа А и В

Bültmann BD et al. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy., Am J Obstet Gynecol. 2005 Aug; 193(2):363-5.
Cénac A et al. Are anti-Chlamydia pneumoniae antibodies prognosis indicators for peripartum cardiomyopathy?, J J Cardiovasc Risk. 2003 Jun; 10(3):195-9

И.В. Жиров, 2021

Воспаление

- В ряде исследований у женщин с ПКМП были выявлены повышенные плазменные уровни маркеров воспаления:

фактор некроза опухоли
интерферон
интерлейкин 6
С-реактивный белок

Являются маркерами прогноза, а не патогенетическими факторами

И.В. Жиров, 2021

Sliwa K et al. Eur Heart J. 2006 Feb; 27(4):441-6
Forster O, Hilfiker-Kleiner D, et al. Eur J Heart Fail. 2008 Sep; 10(9):861-8.

Аутоиммунные процессы

- При ПКМП определяется высокий титр ауто-антител в сыворотке (не обнаруженный у женщин с дилатационной КМП)
- Возникает благодаря транспорту клеток гемопоэза (химеризм) от плода к матери, который увеличивается при многоплодной беременности и каждой последующей

Ansari AA, et al. Autoimmune mechanisms as the basis for human peripartum cardiomyopathy. Clin Rev Allergy Immunol. 2002 Dec; 23(3):301-24.
Warraich RS, Sliwa K, et al. Impact of pregnancy-related heart failure on humoral immunity: clinical relevance of G3-subclass immunoglobulinsin peripartum cardiomyopathy. Am Heart J. 2005 Aug;150(2):263-9.

И.В. Жиров, 2021

Генетическая предрасположенность

- Среди 110 женщин из 520 семей с семейной ДКМП было выявлено 45 случаев ПКМП (США)
- В исследовании 90 семей с семейной ДКМП у 5 пациенток диагностирована ПКМП (Нидерланды)

В настоящее время доказательств недостаточно.
Большее влияние оказывают факторы внешней среды.

Morales A, Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy. Circulation. 2010 May 25; 121(20):2176-82
van Spaendonck-Zwarts K et al Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. Circulation. 2010 May 25; 121(20):2169-75.,

И.В. Жиров, 2021

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические проявления являются чрезвычайно вариабельными

Прогрессирование симптоматики вплоть до развития конечной стадии ХСН может происходить в течение нескольких суток

Одновременно с этим возможно спонтанное и полное восстановление функции левого желудочка

Все эти характеристики являются уникальными для ПКМП

И.В. Жиров, 2021

1. Lamparter S, Pankuweit S, Maisch B. Clinical and immunologic characteristics in peripartum cardiomyopathy. Int J Cardiol 2007;118:14–20. 2. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, Khan S, Bitar F, Hameed A, Shotan A.Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. Circulation 2005;111:2050–20555. 3. Box LC, Hanak V, Arciniegas JG. Dual coronary emboli in peripartum cardiomyopathy.Tex Heart Inst J 2004;31:442–444.

Диагностика

- Перипартальная кардиомиопатия — диагноз исключения
- Пациенты имеют обычно повышенный уровень натрийуретических пептидов
- ЭХО КГ не только для подтверждения диагноза, но и с целью определения прогноза
- МРТ не является необходимым исследованием, проводится для получения дополнительной информации, не доступной ЭХО КГ
- Эндомиокардиальная биопсия не имеет диагностического и прогностического значения для ПКМП. Проводится с целью исключения развития острого миокардита.

European Journal of Heart Failure, (2016) 18,1096-1105

И.В. Жиров, 2021

Дифференциальная диагностика ПКМП

- Ключевой критерий диагностики — ПКМП не является следствием ДКМП, существовавшей до беременности и развитие симптомов СН не связано с гемодинамической перегрузкой

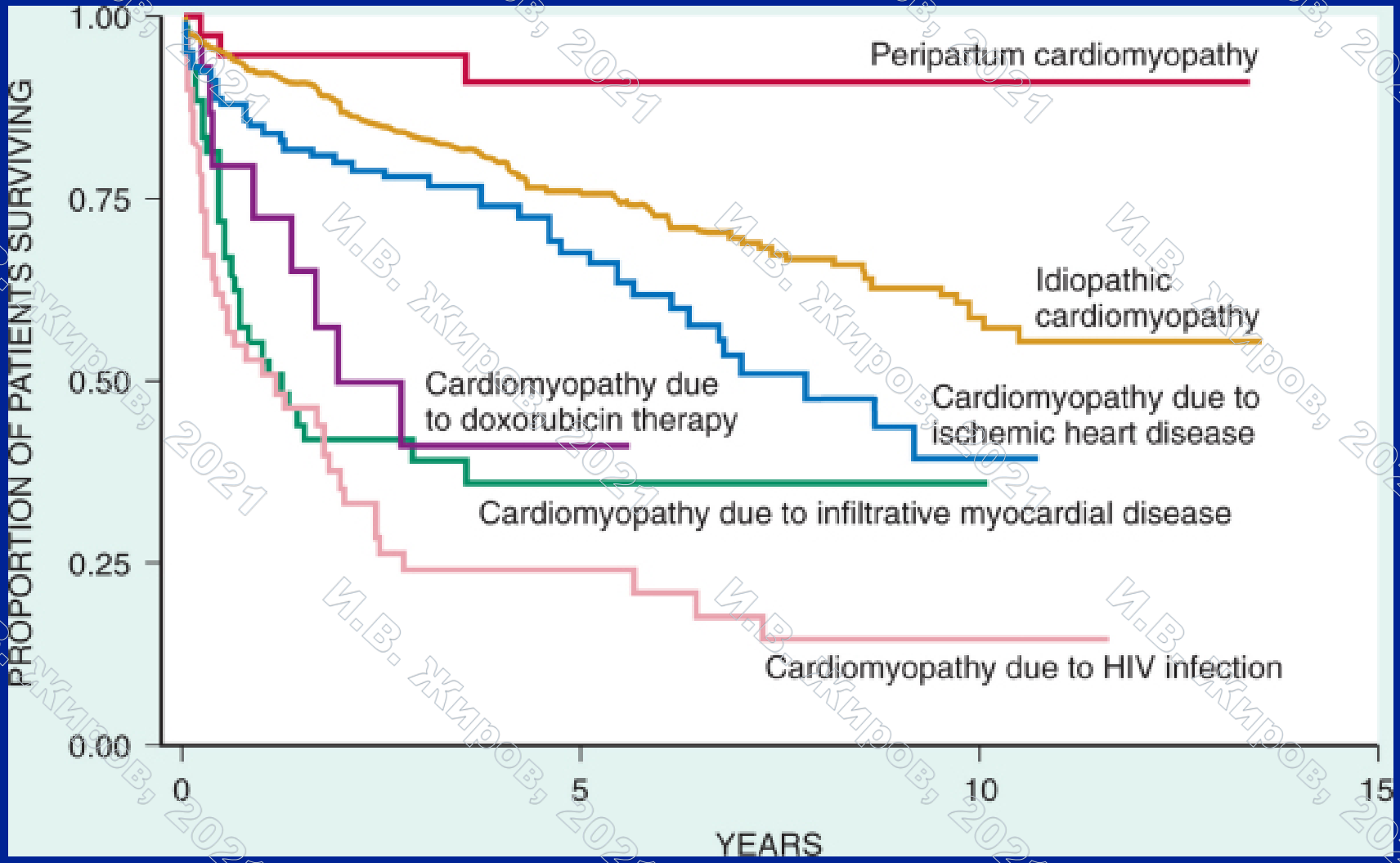
И.В. Жиров, 2021

Дифференциальная диагностика ПКМП

1. Предшествующая ДКМП (семейная или несемейная), обострившаяся на фоне беременности
2. СН на фоне клапанных пороков
3. Гипертензивная СН
4. Миокардит
5. Инфаркт миокарда у беременных
6. Венозные тромбоэмболические события

И.В. Жиров, 2021

Зависимость прогноза и этиологии кардиомиопатий



Kindermann, et al, Circulation, 2009

И.В. Жиров, 2021

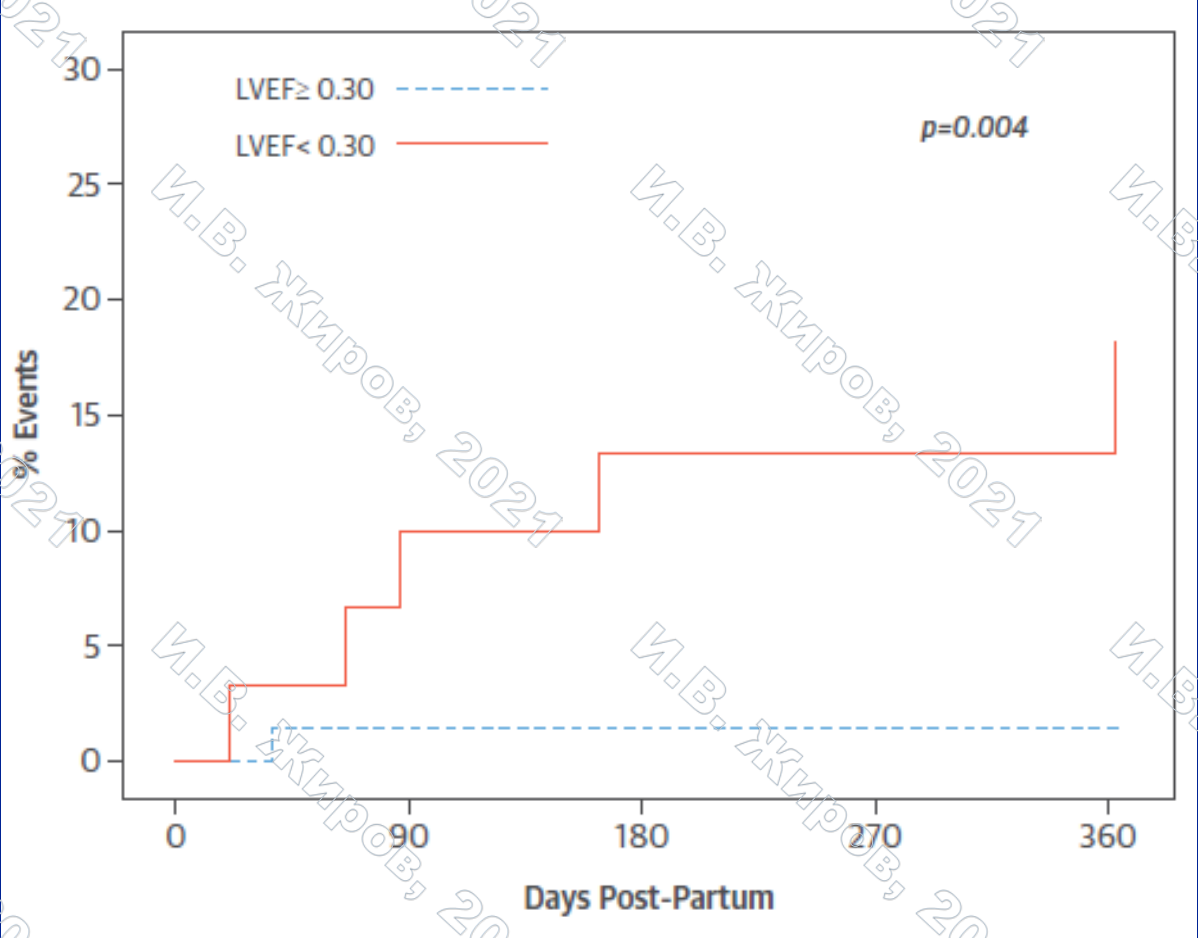
Прогноз

- 6-мес смертность — 10-16%
- Смертность в течение 1-10 лет — 4-7%
- Основные причины летальных исходов — внезапная смерть и прогрессирующая сердечная недостаточность
- 18% всех смертей происходит в течение первой недели
- Каждой 10-й женщине с острой ПКМП требуется трансплантация

И.В. Жиров, 2021

Circulation 2010;121:1465-1473.
Circulation 2012;126:A18643
J Am Coll Cardiol 2011;58:659-70.

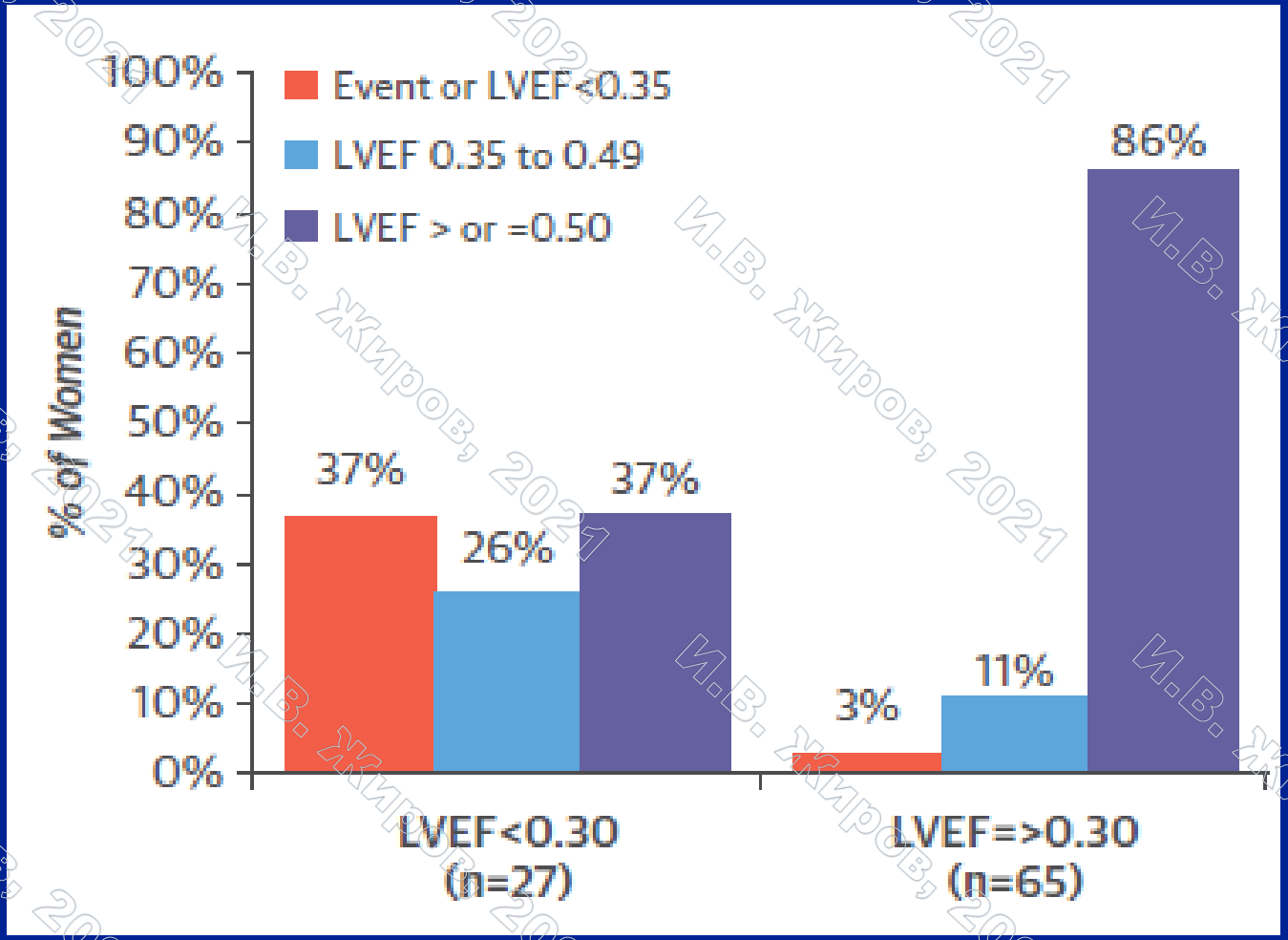
Клинические исходы ПКМП
Исследование IPAC



McNamara et al. JACC, 2015, 905-14

И.В. Жиров, 2021

Клинические исходы ПКМП
Исследование IPAC



McNamara et al. JACC, 2015, 905-14

И.В. Жиров, 2021

Долгосрочный прогноз при ПКМП

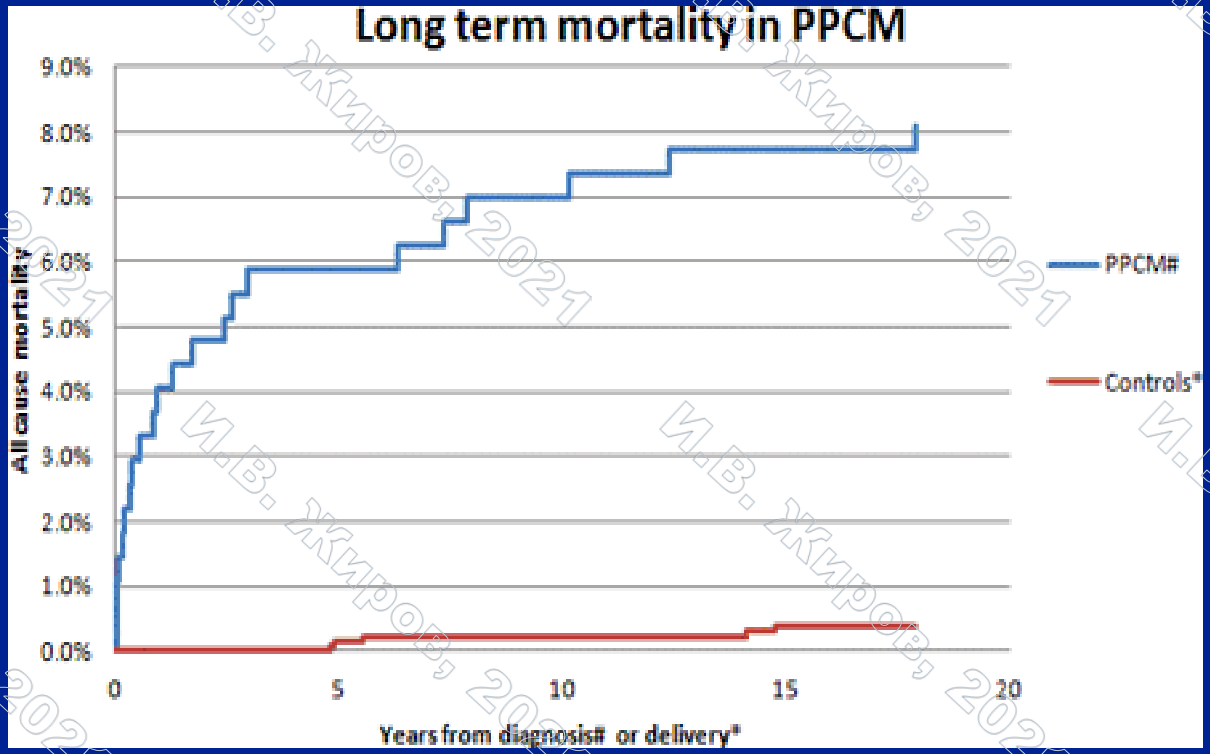
1987-2010 годы (Швеция)

272 пациентки с ПКМП, 1341 — группа контроля

Наблюдение — 16,4 года

СМЕРТНОСТЬ

1 год — 4%, 3 года — 5,9%, 5 лет — 5,9%, 10 лет — 7%



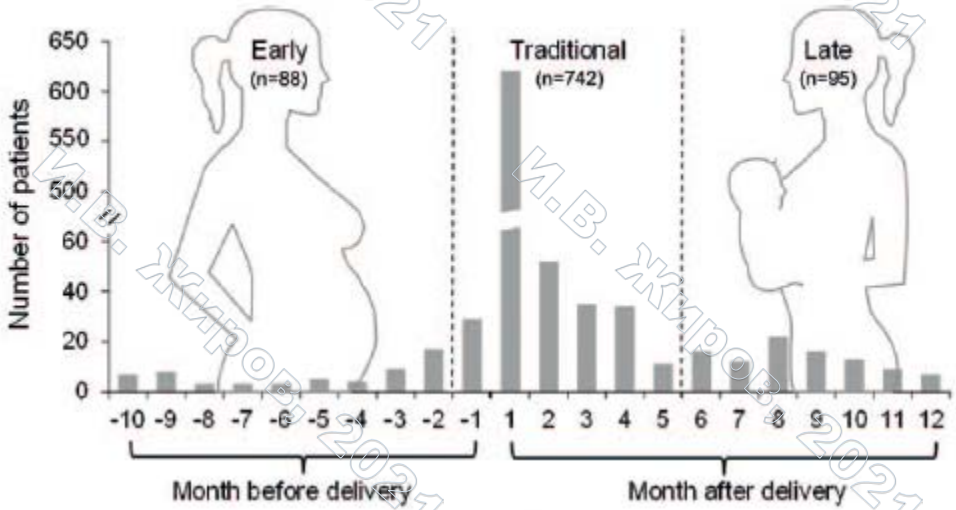
Barasa A, Rosengren A, Ladfors L, et al. Circulation. 2012;126:A18643

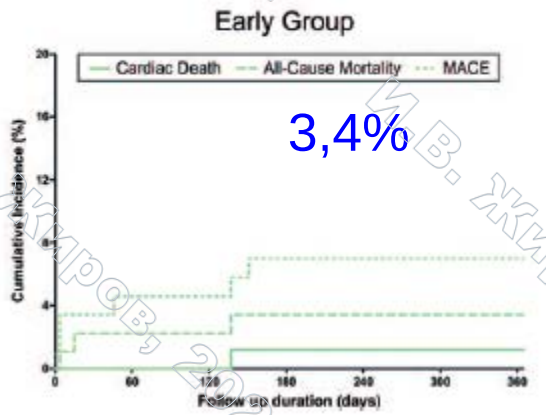
И.В. Жиров, 2021

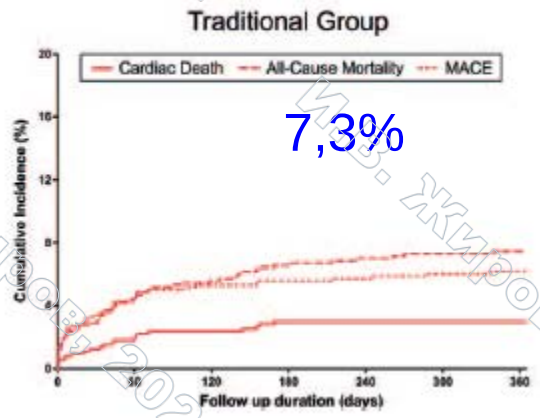
Клинические исходы ПКМП

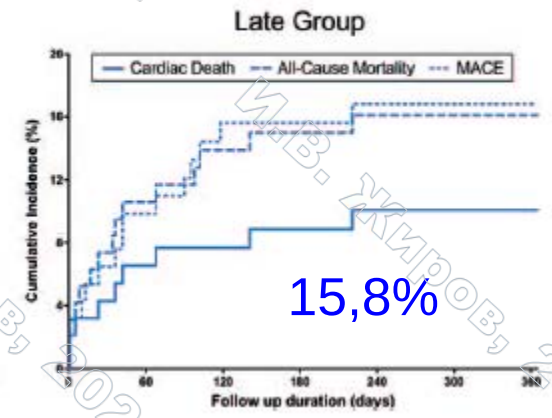
Результаты крупнейшего популяционного исследования в Азии (Тайвань 1997-2011)

n — 925, 1:2222-1:7692









Wu et al. Clinical outcomes of peripartum cardiomyopathy: a 15-year nationwide population-based study in Asia Medicine (2017) 96:43

И.В. Жиров, 2021

Прогноз

- Полное восстановление — 23-41%
- При повторных беременностях риск рецидива ПКМП составляет 30-50%
- В случае нормализации фракции выброса повторная беременность не рекомендуется

И.В. Жиров, 2021

Circulation 2010;121:1465–1473
Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российский кардиологический журнал, 2013 4(102), прил.1.

Лечение ХСН при ПКМП

- Терапия ХСН по общим принципам ведения пациентов с сердечной недостаточностью
- Пациентки в послеродовом периоде должны принимать терапию в соответствии с рекомендациями по лечению ХСН

И.В. Жиров, 2021

European Journal of Heart Failure (2010) 12, 767–778

Лечение ХСН при ПКМП во время беременности

- Ингибиторы АПФ и БРА противопоказаны, так как они обладают тератогенным и нефротоксическим действием на плод.
- Применение гидралазина и нитратов длительного действия безопасно.
- Бета-адреноблокаторы не обладают тератогенным действием на плод. Предпочтение рекомендуется отдавать селективным бета-адреноблокаторам.
- Диуретики (фуросемид и гидрохлортиазид) следует применять с осторожностью, так как они уменьшают плацентарный кровоток.
- Спиронолактон противопоказан, так как он обладает антиандрогенным действием, проявляющимся особенно в I триместре беременности. Воздействие эплеренона не изучено при беременности, в связи с чем он не должен применяться
- Антитромботические средства. Варфарин применять не следует, так как он обладает фетотоксическим действием. Возможно применение нефракционного и низкомолекулярного гепарина.

European Journal of Heart Failure (2010) 12, 767–778

И.В. Жиров, 2021

Современные подходы к лечению ЛКМП

1. Лечение сердечной недостаточности — проводится по общим стандартам
2. Имплантация систем вспомогательного кровообращения — метод выбора при тяжелой ХСН
3. Подавление синтеза пролактина — специфический способ терапии при наличии острой симптоматики ХСН

И.В. Жиров, 2021

European Journal of Heart Failure (2010) 12, 767–778

Бромокриптин

Агонист центральных и периферических допаминовых рецепторов

Ингибирует секрецию пролактина

ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- Положительно влияет на АД, ОПСС, уровень эпинефрина
- Увеличивает ударный объем, снижает давление наполнения ЛЖ
- Снижает уровень окисленных ЛПНП, холестерина, свободных ЖК, триглицеридов

И.В. Жиров, 2021

Бромокриптин

Назначение бромокриптина

2,5 мг х 2 раза — 2 недели

2,5 мг х 1 раз — 6 недель

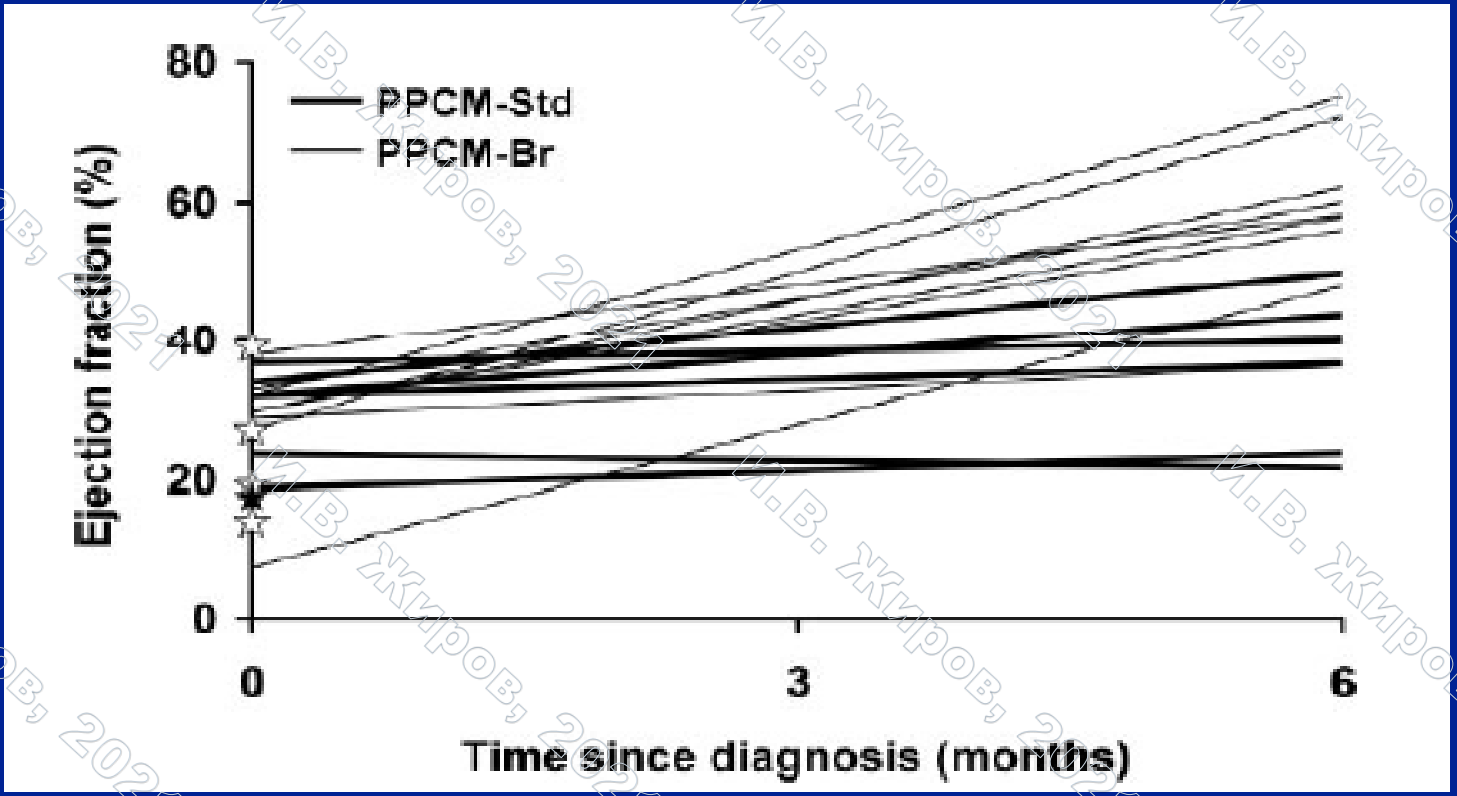
И.В. Жиров, 2021

Эффективность бромокриптина при ПКМП

Проспективное рандомизированное исследование.

20 пациенток (бромокриптин 5 мг/сут 2 нед, затем 2,5 мг/сут 4 нед).

Увеличение ФВЛЖ (p=0,012), снижение степени митральной регургитации (p=0,0042)



Circulation 2010;121:1465–1473.

И.В. Жиров, 2021

Эффективность бромокриптина при ПКМП

	PPCM Bromo Baseline*	PPCM Bromo 6 months*	PPCM Std Baseline*	PPCM Std 6 months	*p* value
EF, %	28 ± 9	58 ± 11	28 ± 9	26 ± 11	0.006
Mitral ERO, cm2	0.45 ± 0.13	0.11 ± 0.03	0.44 ± 0.18	0.34 ± 0.18	0.02
TDI E' medial, m/sec	7.0 ± 1.3	12.4 ± 2.4	6.5 ± 1.1	7.3 ± 2.5	0.04
TDI E' lateral, m/sec	7.2 ± 1.1	12.4 ± 2.5	6.6 ± 1.0	7.3 ± 2.5	0.02

*Value = mean ± 1 SD

PPCM Bromocriptine, n=10: **Mortality 10%**

PPCM Standard therapy, n=10: **Mortality 40%**

Sliwa K.,…Hilfiker-Kleiner D., Circulation 2010.

И.В. Жиров, 2021

Эффективность бромокриптина при ПКМП

« … в случае неэффективности терапии бромокриптином следует думать о том, что беременность демаскировала генетическую форму кардиомиопатии…»

Hilfiker-Kleiner D., Paris, ESC-2011

И.В. Жиров, 2021

Пентоксифиллин при ПКМП

открытое проспективное исследование (ЮАР)

	Группа 1, *n* — 29	Группа 2, *n* — 30
Терапия	Стандартная	+ пентоксифиллин 400 мг х 3 раза
Возраст	29± 7 лет	33± 5 лет
N родов	2,6	3,2
ФВ ЛЖ	25± 9%	23± 8%
САД	108± 16 мм рт ст	114± 18 мм рт ст
ЧСС	92± 19	97± 18
Наблюдение 6 месяцев		
Улучшение ФК ХСН	60%	93%
ФВ ЛЖ	43± 16%	44± 13%
Летальный исход	8	1
Ком. конечные точки	15	2

Sliwa K, Skudicky D, Candy G, at al. Eur J Heart Fail. 2002 Jun; 4(3):305-9.

И.В. Жиров, 2021

Особенности лечения острой сердечной недостаточности при ПКМП

- Назначение бромокриптина
- Профилактика тромбоэмболических осложнений — гепарин
- Препарат первой линии инотропной поддержки — левосимендан (0,1 мг/кг/мин 24 часа)
- Раннее начало механической поддержки

European Journal of Heart Failure, (2016) 18,1096-1105

И.В. Жиров, 2021

ПКМП с тяжелыми сердечно-легочными нарушениями

Снижение преднагрузки диуретики, вазодилятаторы (при САД>110 мм)

Неинвазивная/инвазивная ИВЛ(при Sp O_2 < 95%)

Инотропная поддержка — левосимендан 0,1 мг/кг/мин 24 ч

Экстренное родоразрешение (кесарево сечение)

Рассмотреть назначение бромокриптина

Рассмотреть механическую поддержку

Стабилизация состояния?

Трансплантация

Прекращение лактации

European Journal of Heart Failure, (2016) 18,1096-1105

И.В. Жиров, 2021

ПКМП без тяжелых сердечно-легочных нарушений

Дородовый период

Терапия СН
Гидралазин
Нитраты
Бета-блокаторы
Рассмотреть диуретики

Рассмотреть родоразрешение

Послеродовый период

Терапия СН
Ингибиторы АПФ (БРА)
Бета-блокаторы
Спиронолактон
Диуретики
Рассмотреть ивабрадин

Рассмотреть бромокриптин

Рассмотреть имплантацию кардиовертера-дефибриллятора при ФВ ЛЖ ≤ 35%

Продолжить терапию ХСН
как минимум 12 месяцев после улучшения функции ЛЖ

European Journal of Heart Failure, (2016) 18,1096-1105

И.В. Жиров, 2021

Имплантация устройств при ПКМП

- Возможна имплантация кардиовертера-дефибриллятора через 6 месяцев после начала заболевания при сохраняющейся тяжелой дисфункции левого желудочка несмотря на оптимальную медикаментозную терапию.
- При наличии показаний — в сочетании с ресинхронизирующей терапией

И.В. Жиров, 2021

European Journal of Heart Failure (2010) 12, 767–778

Определение рестриктивной КМП

Рестриктивные кардиомипатии (РКМП) — это неоднородная группа заболеваний сердца, сопровождающихся повышением жесткости миокарда, приводящим к существенному повышению давления в левом желудочке с незначительным его увеличением в объёме [1].

[1] *European Heart Journal, 2008, 29, 270-276*

И.В. Жиров, 2021

Классификация РКМП

Наследственные

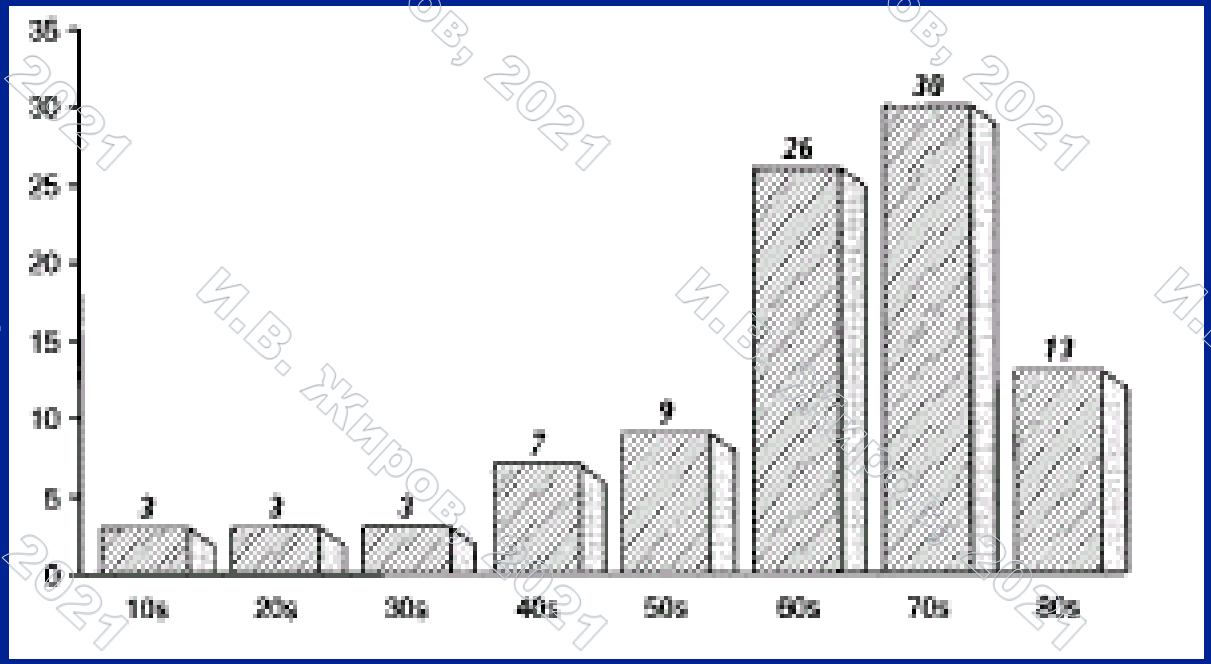
- Наследственная с неизвестным геном
- Мутации саркомерных белков:
  - тропонина I (РКМП ± ГКМП);
  - миозина легких цепей
- Семейный амилоидоз
  - транстиретин (РКМП+нейропатия)
  - аполипопротеин (РКМП+нефропатия)
- Десминопатия
- Pseuxanthoma elasticum
- Гемохроматоз
- Болезнь Андерсона-Фабри
- Гликогеноз

Ненаследственные

- Амилоидоз (AL/преальбумин)
- Склеродермия
- Эндомиокардиальный фиброз:
  - гиперэозинофильный синдром
  - идиопатический
  - вследствие хромосомных аберраций
  - лекарственный (серотонин, эрготамин, ртуть)
- Карциноидная болезнь сердца
- Метастазы раковых опухолей
- Ионизирующее воздействие
- Радиация
- Воздействие лекарств (антрациклины)

И.В. Жиров, 2021

Распределение по возрасту при РКМП



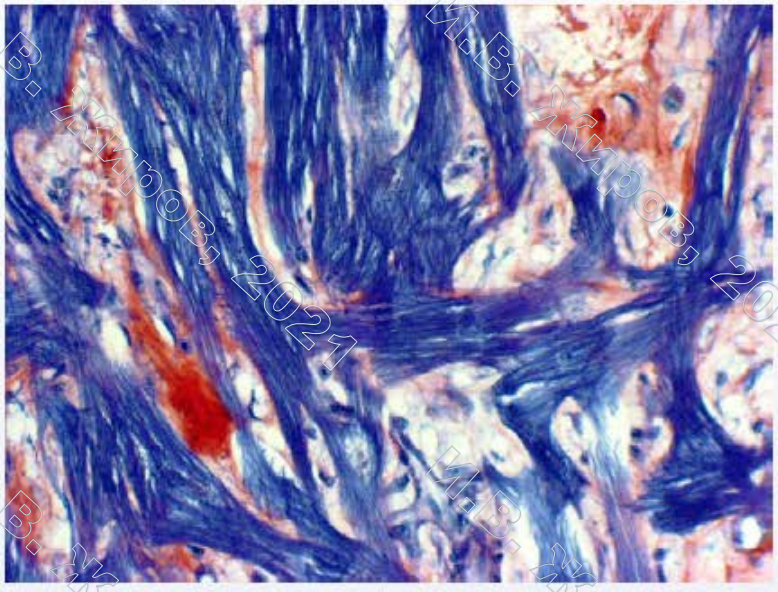
Возраст

Соотношение мужчины/женщины=37/57

Tajik et al. Circulation, 2000; 101. 2490-96

И.В. Жиров, 2021

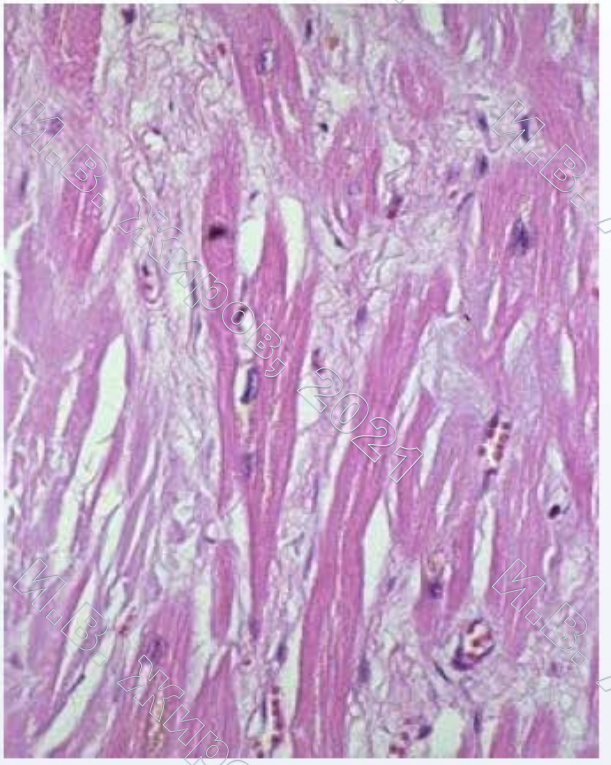
«Проблема» внутри кардиомиоцита (первичные)

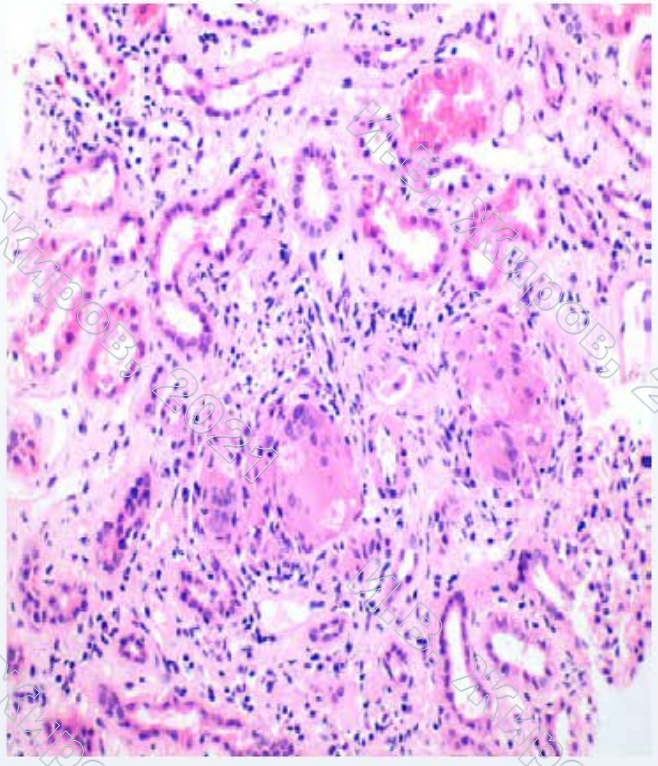


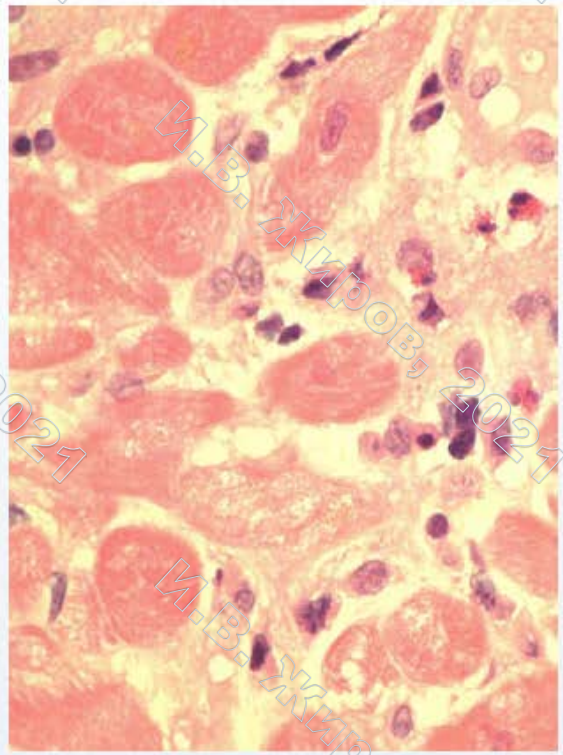
- Sarcomeric protein disease
- RAS-MAPK (e.g. Noonan)
- Desminopathy
- Mitochondrial disease

И.В. Жиров, 2021

«Инфильтрация» — патологический материал между кардиомиоцитами

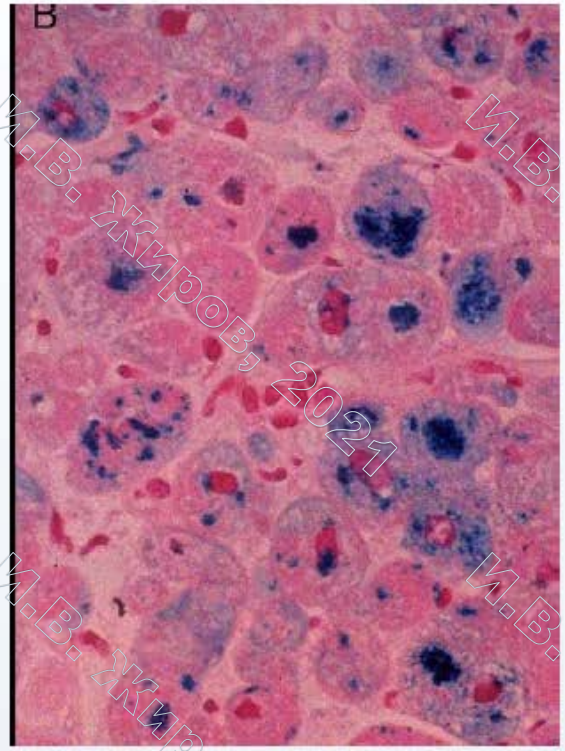




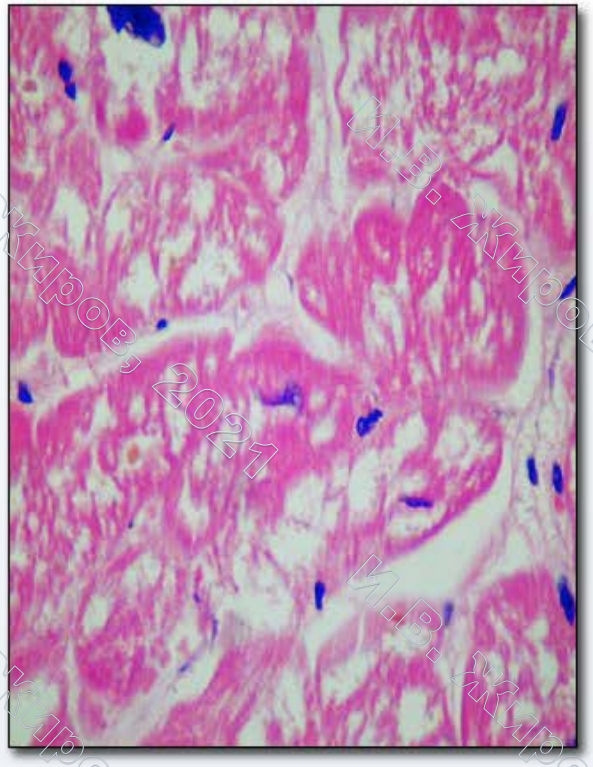


И.В. Жиров, 2021

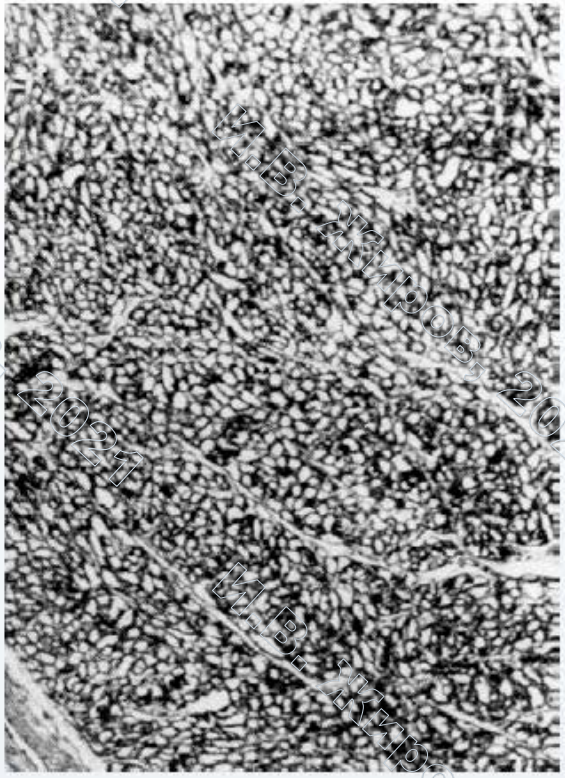
«Накопление» — патологический материал внутри кардиомиоцита



Iron



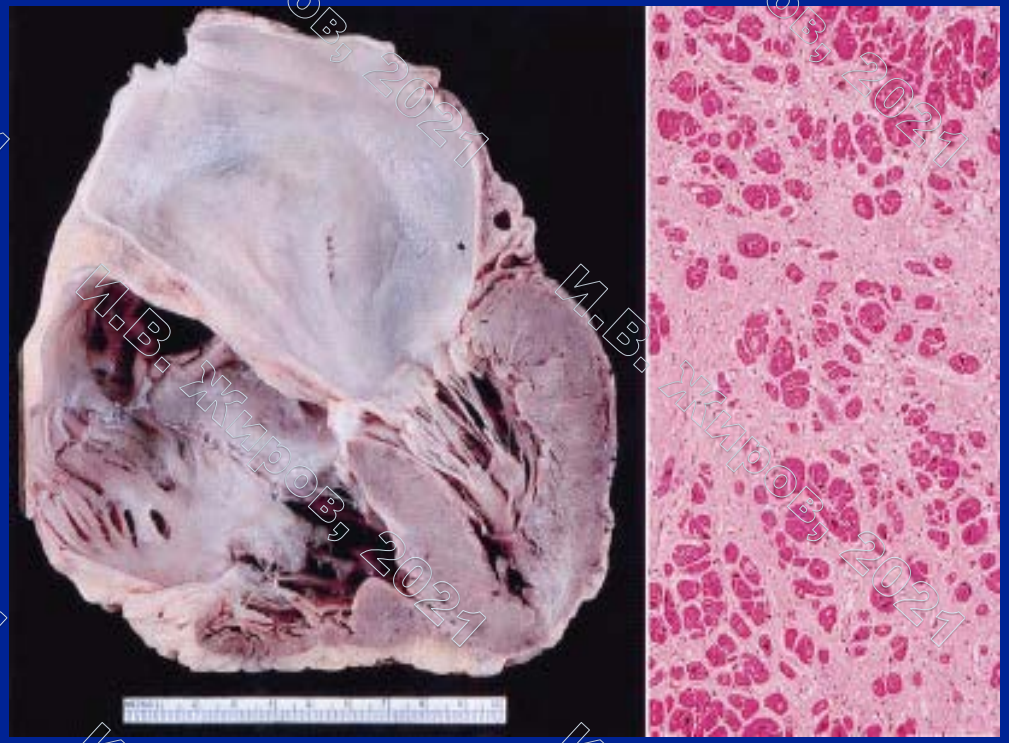
Glycosphingolipid



Glycogen

И.В. Жиров, 2021

Гистологическая картина при РКМП



Расширение обоих предсердий при нормальных размерах желудочков

Выраженный интерстициальный фиброз

И.В. Жиров, 2021

Что такое амилоидоз?

Амилоидоз — это группа заболеваний, при которых в одном или нескольких органах наблюдают отложение амилоида — особого белка фибриллярной структуры.

И.В. Жиров, 2021

Морфологическая картина амилоидоза

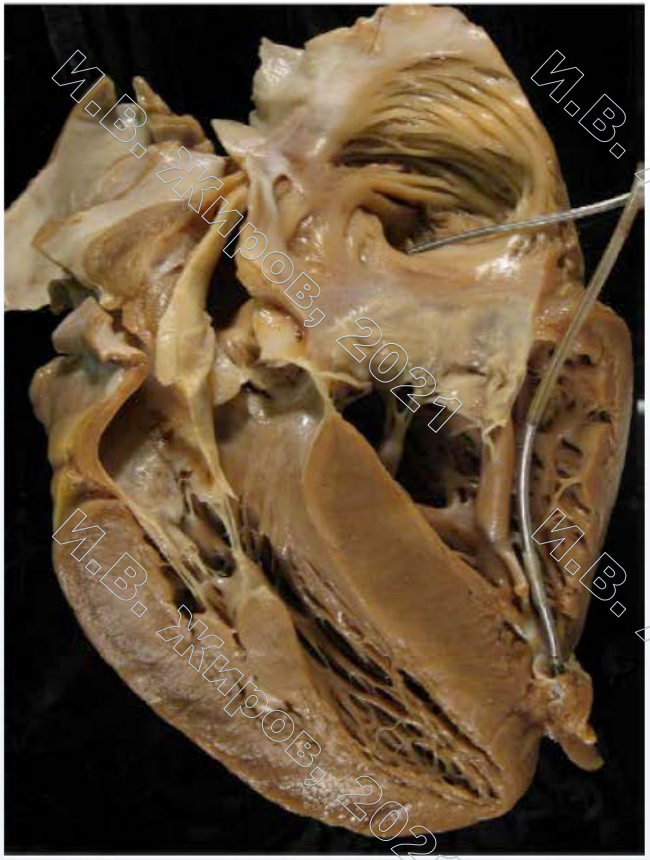
Amyloidosis

Thickening of all 4 chambers

Biatrial dilation

Normal or mildly dilated RV

Normal to small LV



И.В. Жиров, 2021

Классификация амилоидоза (ВОЗ, 2003)

Белок амилоида	Белок-предшественник	Клиническая форма амилоидоза
AA	SAA-белок	Вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях, в т.ч. периодической болезни и синдроме Макла-Уэллса
AL	λ, к-легкие цепи иммуноглобулинов	Амилоидоз при плазмоклеточных дискразиях – идиопатический, при миеломной болезни и макроглобулинемии Вальденстрема
ATTR	Транстиретин	Семейные формы полинейропатического, кардиопатического и др. амилоидоза, системный старческий амилоидоз
$A\beta_2M$	β_2-микроглобулин	Диализный амилоидоз
AGel	Гелсолин	Финская семейная амилоидная полинейропатия

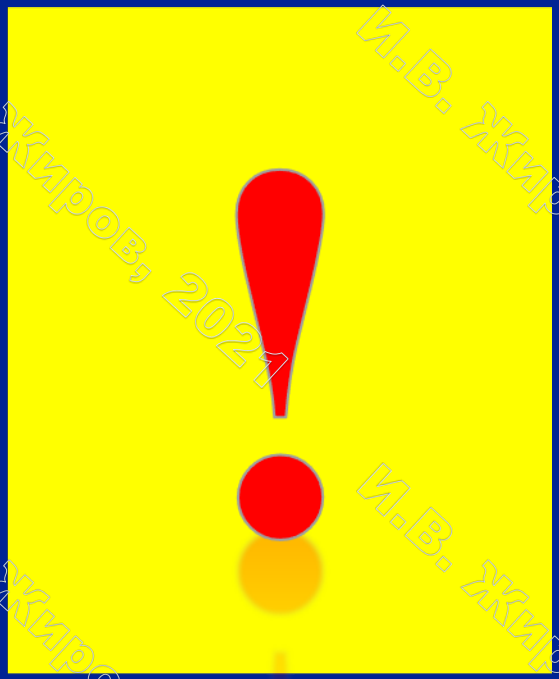
И.В. Жиров, 2021

Классификация амилоидоза (ВОЗ, 2003)

AApoAI	Аполипопротеин А-I	Амилоидная полинейропатия (III тип, по van Allen, 1956)
AFib	Фибриноген	Амилоидная нефропатия
Aβ	β-белок	Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом, Голландия
$APrP^{Scr}$	Прионовый белок	Болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь Герстманна-Штраусслера-Шейнкера
AANF	Предсердный натрийуретический фактор	Изолированный амилоидоз предсердий
AIAPP	Амилин	Изолированный амилоидоз в островках Лангерганса при сахарном диабете II типа, инсулиноме
ACal	Прокальцитонин	При медуллярном раке щитовидной железы
ACys	Цистатин С	Наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом, Исландия

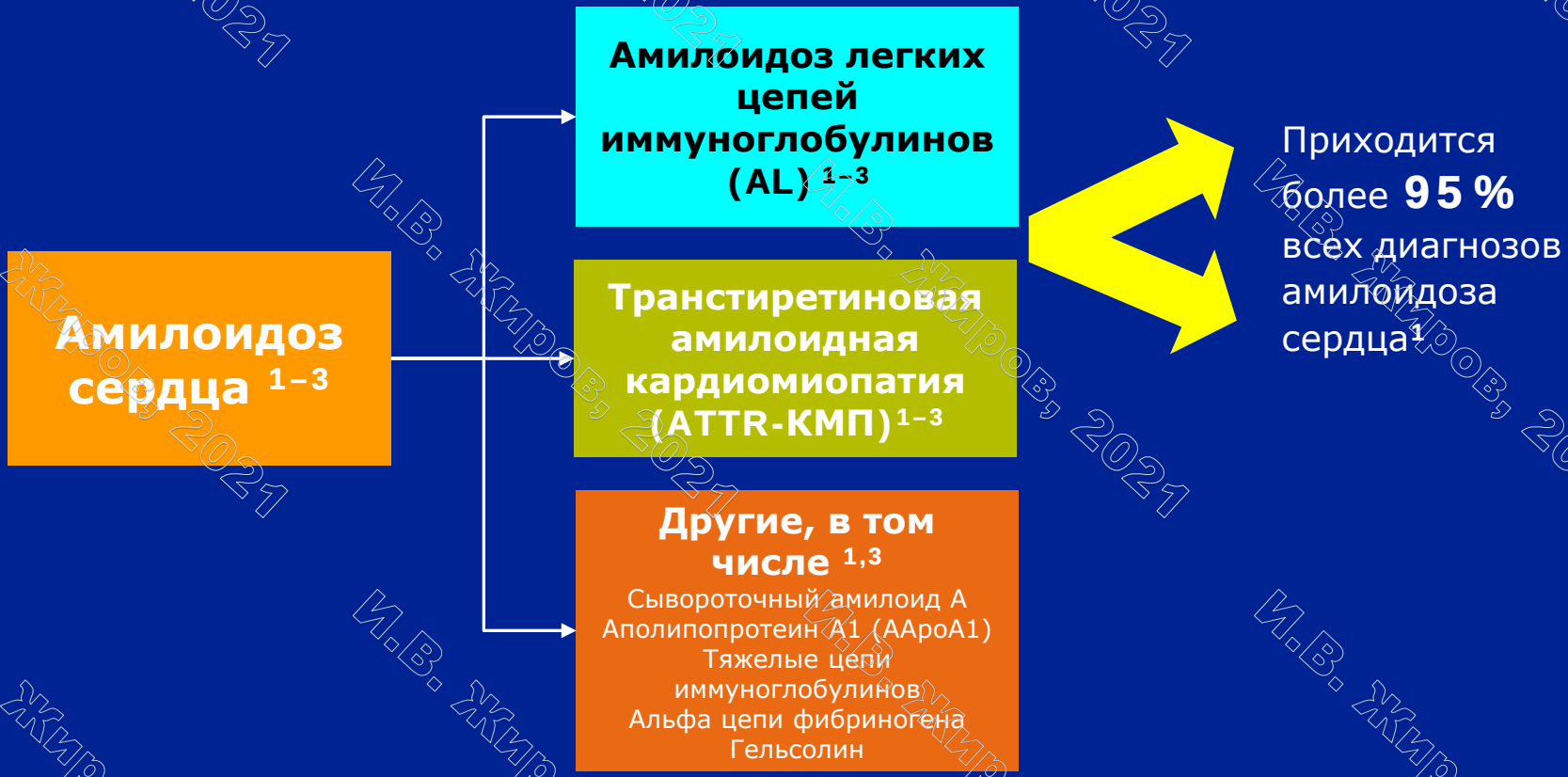
И.В. Жиров, 2021

Описательные термины, такие как первичный амилоидоз, вторичный амилоидоз и другие(например, старческий амилоидоз), которые не основаны на этиологии, дают мало полезной информации и больше не рекомендуются



И.В. Жиров, 2021

Основные типы амилоидоза сердца



И.В. Жиров, 2021

1. Donnelly J, Hanna M. *Cleve Clin J Med.* 2017;84(12 suppl 3):12–26; 2. Siddiqi OK, et al. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28:10–21; 3. Kholová I, Niessen HW. *J Clin Pathol.* 2005;58(2):125–133.

AL-амилоидоз имеет критическое значение для его исключения из-за клинической срочности[1,2]

Механизм AL амилоидоза

- Происходит, когда моноклональные плазматические клетки избыточно производят фрагменты легкой цепи иммуноглобулина, которые неправильно складываются в амилоидные фибриллы
- Наблюдается у людей старше 50 лет [2]
- Одинаково распространен среди мужчин и женщин[2]
- Заболеваемость колеблется от 3 до 12,7 случаев на миллион человеко-лет, в зависимости от региона[3]

Медиана выживаемости нелеченных пациентов с AL-амилоидозом с проявлениями сердечной недостаточности составляет <6 месяцев[1]

И.В. Жиров, 2021

1. Donnelly J, Hanna M. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(12 Suppl 3):12–26; 2. Dubrey SW, et al. *Heart*. 2011;97:75–84. 3. Merllini G, et al. *Nature Reviews Disease Primers* 4; Article 38 (2018).

ATTR-КМП

Амилоидоз сердца [1–3]

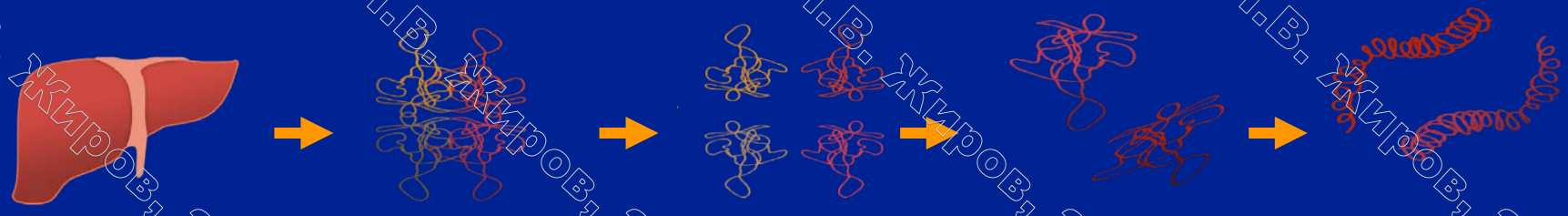
- **Амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов (AL)** [1–3]
- **Транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия (ATTR-КМП)** [1–3]
- **Другие в том числе** [1,3]
  - Сывороточный амилоид А
  - Аполипопротеин А1 (ААроА1)
  - Тяжелые цепи иммуноглобулинов
  - Альфа цепи фибриногена
  - Гельсолин

1. Donnelly J, Hanna M. *Cleve Clin J Med.* 2017;84(12 suppl 3):12–26; 2. Siddiqi OK, et al. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28:10–21; 3. Kholová I, Niessen HW. *J Clin Pathol.* 2005;58(2):125–133.

И.В. Жиров, 2021

ATTR-КМП является недооцененным и часто неправильно диагностируемым заболеванием[1]

Механизм ATTR-КМП [2–4]



ATTR-КМП: жизнеугрожающее, недооцененное и редко диагностируемое заболевание [1–4]

И.В. Жиров, 2021

1. Maurer MS, et al. *Circulation*. 2017;135(14):1357-1377; 2. Donnelly J, Hanna M. *Cleve Clin J Med.* 2017;84(12 suppl 3):12-26; 3. Ando Y, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:31; 4. Nativi-Nicolau J, et al. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(5):571-579.

Типы ATTR-КМП

И.В. Жиров, 2021

1. Donnelly JP, et al. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(12 Suppl 3):12–26; 2. Siddiqi OK, et al. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28:10–21; 3. Kholova I, Niessen HWM. *J Clin Pathol*. 2005;58(2):125–133.

Распространенность разных типов ATTR-амилоидоза

«Мутантный» тип

- Зависит от географического региона (Европа < 1:100000[1], Япония < 1:1000000[2])
- Эндемические vs неэндемические очаги[3]:

Val30Met — Португалия, Швеция

Leu111Met — Дания

Ile68Leu — Италия

Val122Ile — США, Западная Африка

«Дикий» тип

- Частота при аутопсиях[3-6]:
- 25% > 80 лет
- 37% > 95 лет
- 17% — при СНсФВ
- Преимущественно мужчины (70-90%)[5]
- Однако, в когорте лиц с СНсФВ — равное распределение по полу[7]

1 – Ando et al. Orphanet J Rare Dis 2013;8:31; 2 – Kalo-Motozaki et al. J Neurol Sci 2008;270:133-140.
3 – Ruberg F. et al. JACC 2019 73;22:2872-91. 4 – Maurer et al. Circulation 2017;135:1357-1377.
5 – Gonzalez-Lopez et al. Rev Esp Cardiol 2017;70(11):991-1004. 6 – Mohammed et al. JACC Heart Fail 2014;2(2):2014
7 – Gonzales E. Eur Heart J 2015;36:2585-2594.

И.В. Жиров, 2021

Задержки в постановке диагноза/неправильная диагностика ATTR-кардиомиопатии

- Ранняя диагностика ATTR-кардиомиопатии является ключевой, поскольку прогноз прогрессирующе ухудшается при накоплении амилоида в органах-мишенях[1]
- Задержка в постановке диагноза может быть обусловлена:
  - Низкой настороженностью врачей[2]
  - Отсутствием патогномоничных симптомов, схожестью клинических проявлений с АГ, ГКМП, аортальным стенозом[1,2]
  - Болезнь несправедливо считается неизлечимой[2]

1 – Wileles R. JACC Heart Fail 2019;7:709-716; 2 – Maurer M et al. Circulation 2017;135(14):1357-1377.

И.В. Жиров, 2021

Задержки в постановке диагноза/неправильная диагностика ATTR-кардиомиопатии

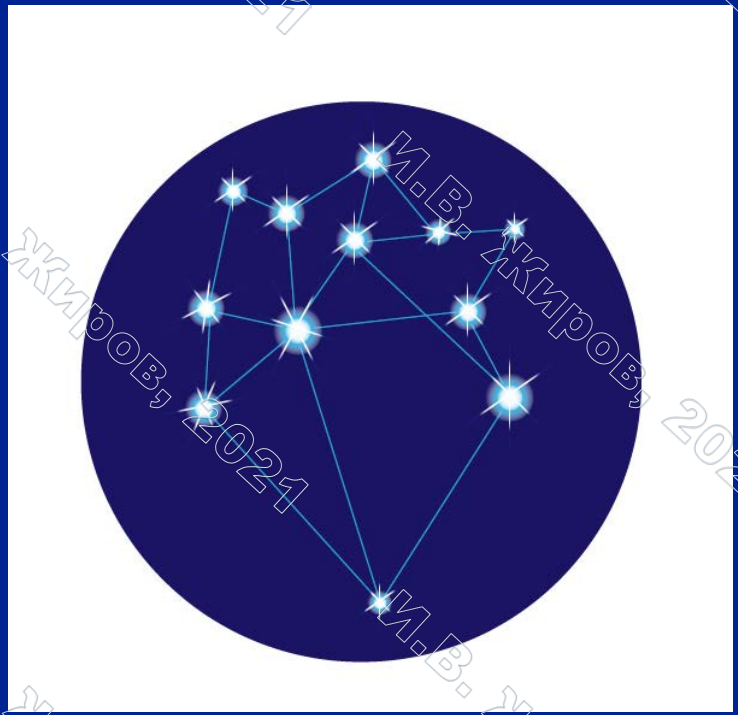
- Из эпидемиологических исследований известно:
  - 17% пациентов до постановки диагноза посещали как минимум 5 различных специалистов[1]
  - Неправильно диагноз был выставлен у 50% пациентов с «мутантным» и у 39% пациентов с «диким» типом ATTR[1]
  - 75% пациентов с неправильно выставленным диагнозом получали специфическую терапию по поводу некорректно поставленного диагноза[3]
- Средняя задержка в постановке диагноза составляет 39 месяцев (8-78 месяцев)[2]
- У 42% пациентов диагноз выставляется более чем через 4 года после появления первой симптоматики[2]

И.В. Жиров, 2021

1-Lousada I. Orphanet J Rare Dis 2017,2, Suppl 1:P7; 2 – Lane T. et al. Circulation 2019;140:16-26

Как подтвердить диагноз при подозрении на ATTR-КМП: совокупность признаков

1. Клинические признаки
2. Признаки, полученные при визуализации
3. Лабораторные признаки/биомаркеры



И.В. Жиров, 2021

ATTR-КМП: кардиальные проявления заболевания

Типичные признаки и симптомы сердечной недостаточности[1]

- Одышка, особенно при физической нагрузке
- Усталость и слабость
- Отек нижних конечностей и асцит
- Непереносимость физической нагрузки

Другие сердечные проявления заболевания[1,2]

- Нарушение проводимости сердца
  - Предсердные аритмии (например, мерцательная аритмия)
  - Блокада ножек пучка Гиса
  - Полная блокада сердца
- Боль в груди с нормальными коронарными артериями
- Диффузная ишемия миокарда
- Аортальный стеноз у пожилых пациентов
- Псевдоинфарктная картина

И.В. Жиров, 2021

1. Donnelly J, Hanna M. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(12 suppl 3):12–26. 2. González-López E, et al. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(11):991–1004.

«Красные флаги» ATTR-амилоидоза (клиника)

Необъяснимая сердечная недостаточность
И

- Непереносимость ИАПФ и БАБ у пациентов с вновь диагностированной ХСН
- Сенсомоторная полинейропатия, прогрессирующая по типу «от дистального к проксимальному» («мутантный» тип)
- Автономная нейропатия (ортостатическая гипотония, сексуальная дисфункция) («мутантный» тип)

Wileles R. JACC Heart Fail 2019;7:709-716; Donnelly J. Clin J Med 2017;84(12 suppl 3):12-26; Nakagawa M. et al. Amyloid 2016 23(1):58-70.

И.В. Жиров, 2021

«Красные флаги» ATTR-амилоидоза (клиника)

Необъяснимая сердечная недостаточность
и

- Наличие двустороннего синдрома запястного канала (около 50% пациентов с «диким» типом ATTR-амилоидоза)
- Симптомный стеноз позвоночного канала (около 30% пациентов с «диким» типом ATTR-амилоидоза)
- Спонтанный разрыв сухожилия двуглавой мышцы плеча (около 33% пациентов с «диким» типом ATTR-амилоидоза)
- ЖКТ-симптомы (диарея, запоры — наиболее характерны для «мутантного» типа ATTR-амилоидоза)

И.В. Жиров, 2021

Wileles R. JACC Heart Fail 2019;7:709-716; Geller H. et al. JAMA 2017;318(10):962-963; Siddiqi O. et al. Trends Cardiovasc Med 2018;28:10-21.

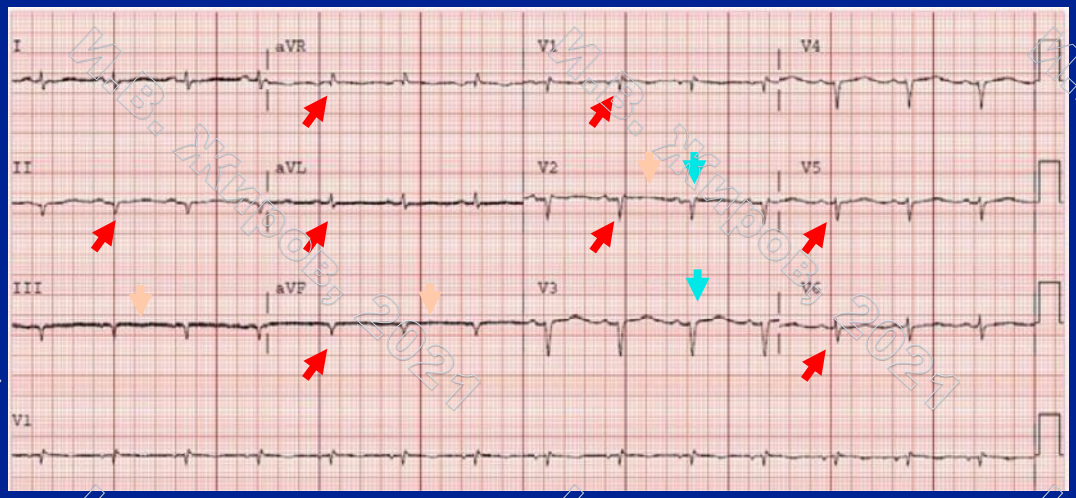
Амилоидоз сердца

1. Заподозрить наличие амилоидоза сердца
2. Провести дифференциальную диагностику между типами амилоидоза в зависимости от белка-предшественника

И.В. Жиров, 2021

Электрокардиограмма (ЭКГ)

Расхождение между толщиной стенки ЛЖ и амплитудой зубцов комплекса QRS [1,2]



На всем протяжении ЭКГ показывает низкую амплитуду, псевдоинфарктный паттерн в передних и нижних отведениях, слабую прогрессию зубца R.

С разрешения авторов: Edwards A, et al. Cardiac amyloidosis: A case review series. J Integr Cardiol. 2015;1(2):40–45. Copyright © 2015

1. Siddiqi OK, Ruberg FL. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28(1):10–21; 2. Maurer MS, et al. *Circulation.* 2017;135(14):1357–1377; 3. Edwards A, et al. *J Integr Cardiol.* 2015;1(2):40–45.

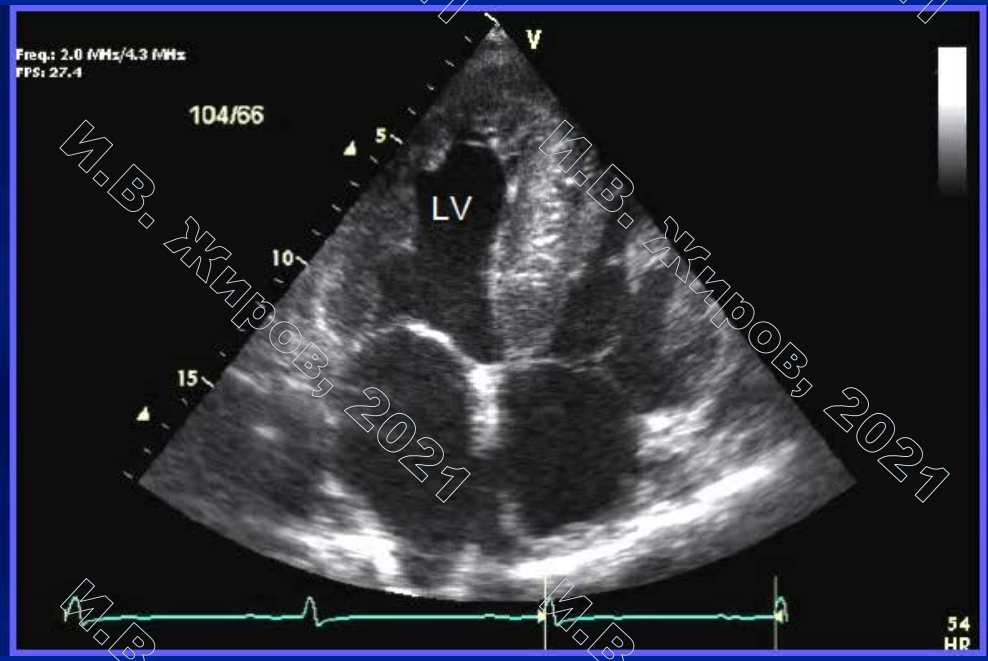
ЭхоКГ-признаки амилоидной кардиомиопатии

- ГЛЖ > 1,2 см и/или низкий вольтаж на ЭКГ
- Бивентрикулярное утолщение стенок ЛЖ и створок клапанов сердца
- Феномен «пареза базальных отделов» (apical sparing)
- Выпот в перикарде при наличии выраженного утолщения стенок ЛЖ

И.В. Жиров, 2021

Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза, 2020
DOI 10.32756/ 0869-5490-2020-1-13-24

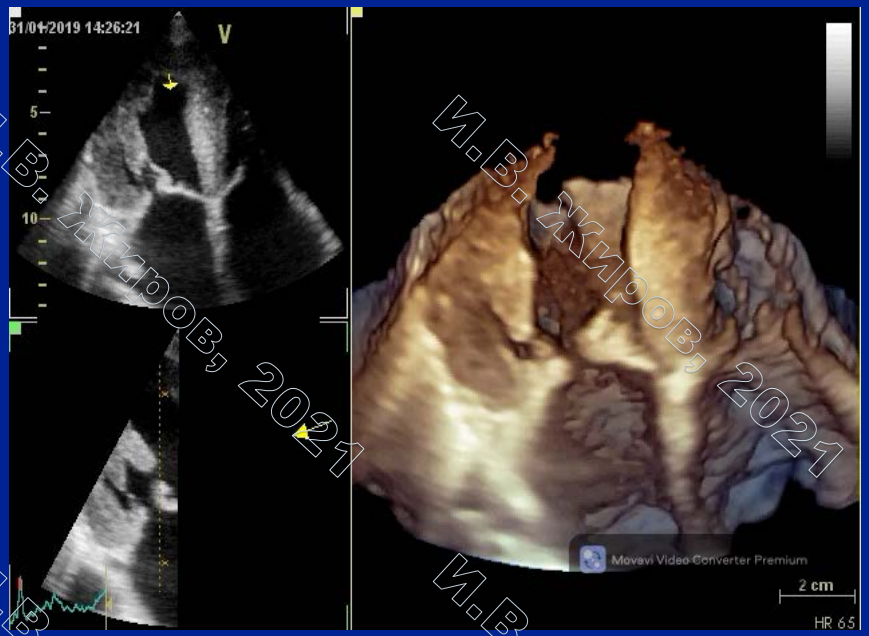
Утолщение стенок ЛЖ на ЭхоКГ



JACC 2010;55:1769-79

М.В. Жиров, 2021

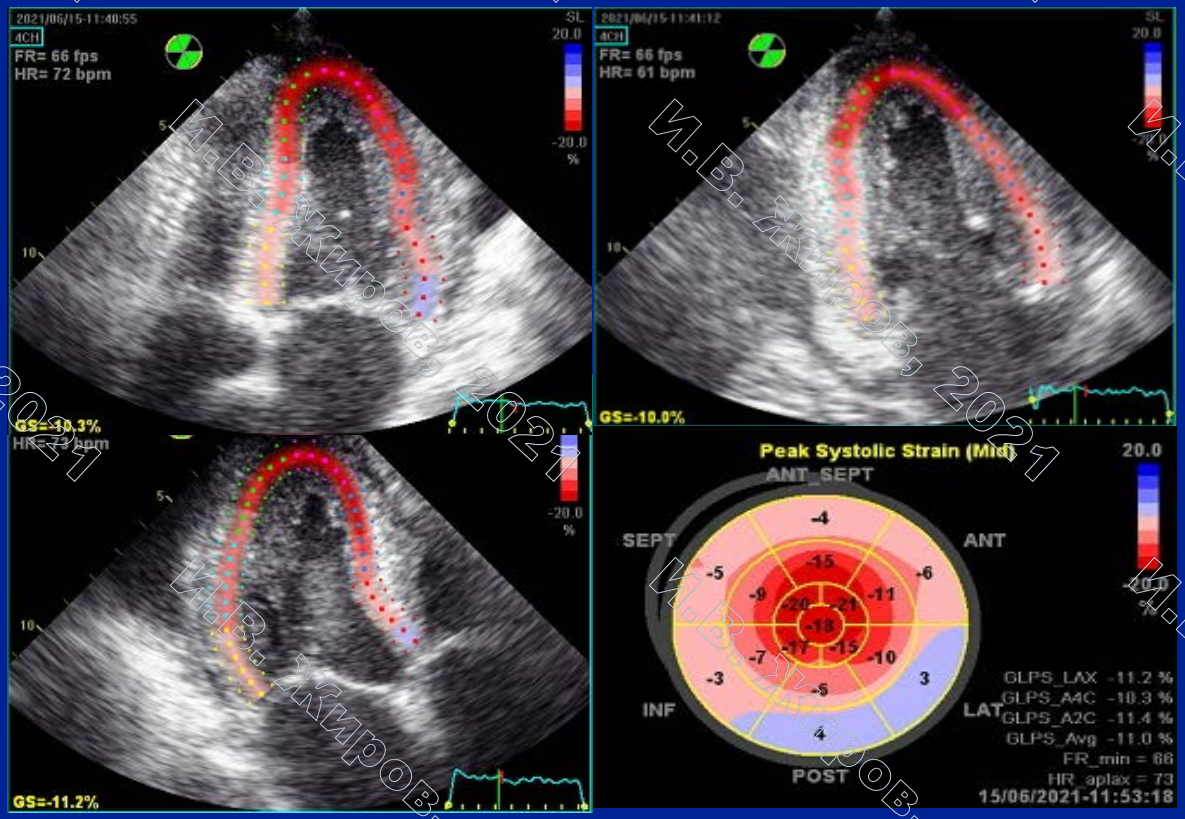
Изменения на ЭхоКГ — 2D/3D Imaging



Данные проф Саидовой М.А., 2021

И.В. Жиров, 2021

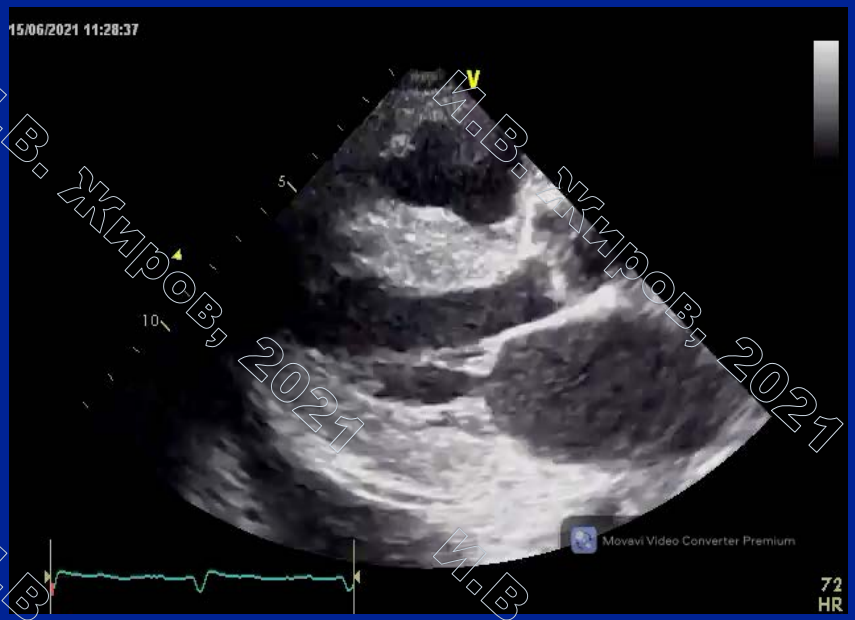
Изменения на ЭхоКГ — Speckle Tracking Imaging



Данные проф Саидовой М.А., 2021

И.В. Жиров, 2021

Изменения на ЭхоКГ не позволяют провести дифференциальную диагностику типа амилоидоза



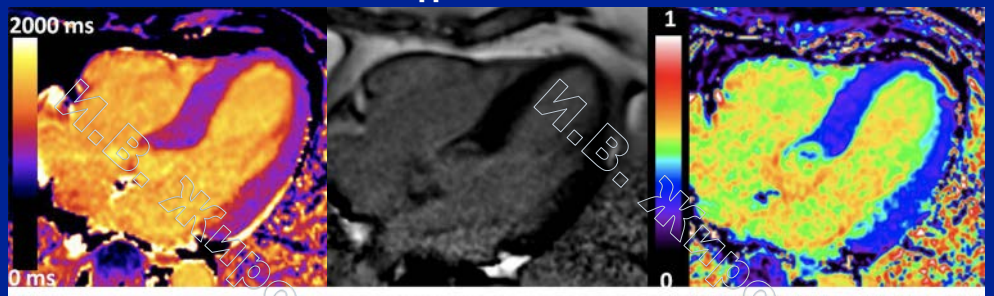
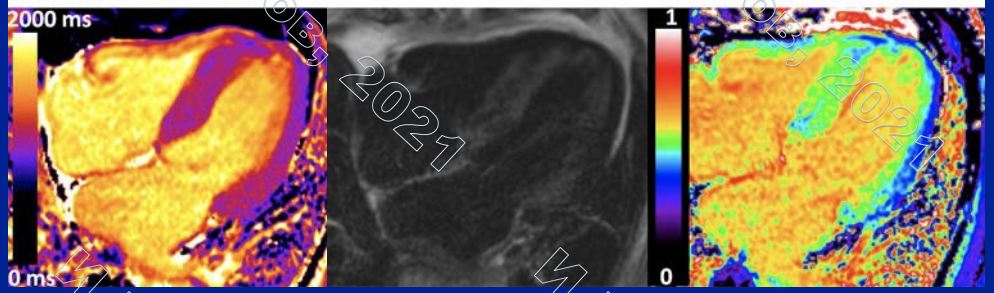
AL-амилоидоз

ATTR-амилоидоз

Данные проф Саидовой М.А., 2021

И.В. Жиров, 2021

Магнитная резонансная томография сердца (МРТ)

	Преконтраст Т1	Отсроченное контрастирование гадолинием	Экстракорпоральный объём
Аортальный Стеноз			
Амилоидоз Сердца			

С разрешения авторов Springer Nature Customer Service Centre GmbH: Springer Nature, Heart Fail Rev, Fontana M, Chung R, Hawkins PN, Moon JC. Cardiovascular magnetic resonance for amyloidosis. Heart Fail Rev. 2015 Mar; 20 (2): 133–44

LGE (late gadolinium enhancement) - отсроченное контрастирование гадолинием.

1. Fontana M, et al. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):133–144.

И.В. Жиров, 2021

Биомаркеры и клиническая лабораторная диагностика

Сердечные биомаркеры[1]

Слабовыраженное повышение уровня сердечного тропонина (T или I)

Значительное повышение уровня NT-proBNP

Лабораторные исследования[1,2] (для исключения AL-амилоидоза)

Аномальное соотношение свободных легких цепей

Иммунофиксация сыворотки крови и мочи (не SPEP)

SPEP — электрофорез в плазме сыворотки крови

1. Donnelly JP, Hanna M. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(12 suppl 3):12–26. 2. Nativi-Nicolau J, Maurer MS. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(5):571–579.

И.В. Жиров, 2021

Дифференциальная диагностика амилоидоза. Подтверждение ATTR-КМП

Инвазивный метод

Биопсия (ЭМБ) + типирование амилоида [1]

Неинвазивный метод

Сцинтиграфия миокарда с применением остеотропных РФП[1]

Генетическое обследование[1]

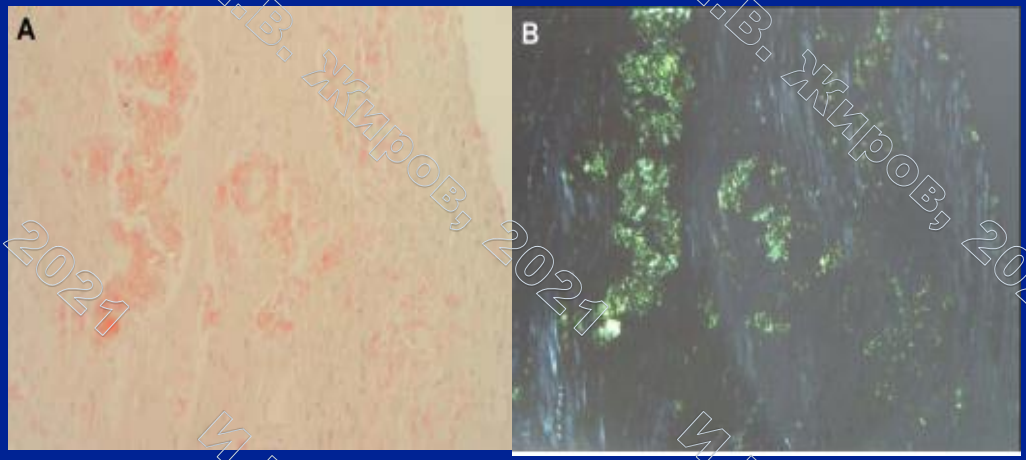
И.В. Жиров, 2021

1. Gillmore JD, et al. *Circulation.* 2016;133(24):2404–2412.

Выполнение биопсии ткани и амилоидного типирования

Цель биопсии ▶
1) подтвердить амилоидную инфильтрацию
2) дать окончательную этиологическую классификацию амилоидогенного белка[1]

Это критически важно для подтверждения AL-амилоидоза [2,3]



С разрешения авторов Springer Nature Customer Service Centre GmbH: Springer Nature, Heart Fail Rev, Fontana M, Chung R, Hawkins PN, Moon JC. Cardiovascular magnetic resonance for amyloidosis. Heart Fail Rev. 2015 Mar; 20 (2): 133–44

1. Maurer MS, et al. *Circulation* 2017;135(14):1357–1377; 2. Siddiqi OK, Ruberg FL. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28(1):10–21; 3. Mohty D, et al. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106(10):528–540; 4. Ruberg FL, Berk JL. *Circulation*. 2012;126(10):1286–1300.

И.В. Жиров, 2021

Типирование амилоида обязательно для выбора патогенетической терапии

Иммуногистохимия

- Следует помнить, что даже у опытных специалистов могут наблюдаться противоречивые результаты. В случае несоответствия результатов клинической картине требуются дополнительные исследования

Иммуно-электронная микроскопия

- Специфичность 99,5%

Масс-спектрометрия («золотой стандарт»)

- Данная методика позволяет дифференцировать мельчайшие изменения в амилоидных депозитах, обладает крайне высокой чувствительностью и специфичностью. Позволяет исследовать образцы, даже залитые парафином. Основной недостаток — очень высокая стоимость

И.В. Жиров, 2021

Типирование амилоида обязательно для выбора патогенетической терапии

Световая иммуногистохимия

- Коммерческие антитела основаны на АА-амилоидозе, корректно типирует около 90% случаев

Иммуно-электронная микроскопия

- Чувствительность 76%, специфичность 99,5%, при изучении подкожного жира позволяет корректно типировать практически 99% случаев с применением коммерчески доступных антител

Масс-спектрометрия («золотой стандарт»)

- антитело-независимая методика, способы: laser capture microdissection, MudPIT

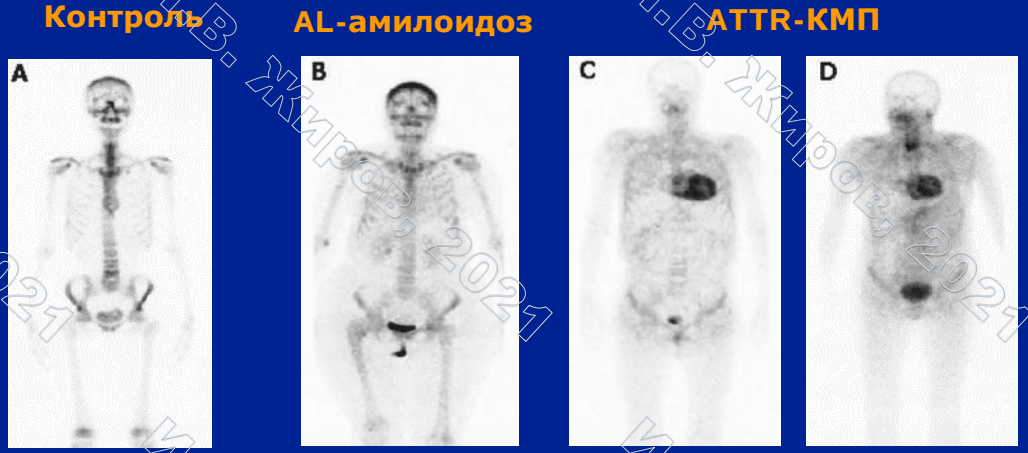
И.В. Жиров, 2021

Сцинтиграфия в сочетании с тестированием на наличие/отсутствие легких цепей* может помочь диагностировать ATTR-КМП[1]

Три различные радиофармпрепарата (РФП) были тщательно изучены[3]

^{99m}Tc-PYP	(меченый технецием пирофосфат)	США †
^{99м} TC-DPD	(меченый технецием дикарбоксипропан-дифосфонат)	Европа
$^{99\ м}$ Tc-HMDP	(меченый технецием гидроксиметилен-дифосфонат)	Европа

Спектр накопления радиоактивной метки в сердце у пациентов и здоровых людей



Перепечатано из Journal of the American College of Cardiology, 46(6), Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al, Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-DPD scintigraphy, 1076–84, Copyright 2005, с разрешения Elsevier

* Исключить AL амилоидоз: исследование на наличие моноклонального белка с помощью иммунофиксации белков сыворотки и мочи; оценка уровня свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке

† В Соединенных Штатах ^{99m}Tc-PYP (99м Пирофосфат технеция) не одобрен FDA для диагностики ATTR-КМП, но он все чаще используется медицинским сообществом.

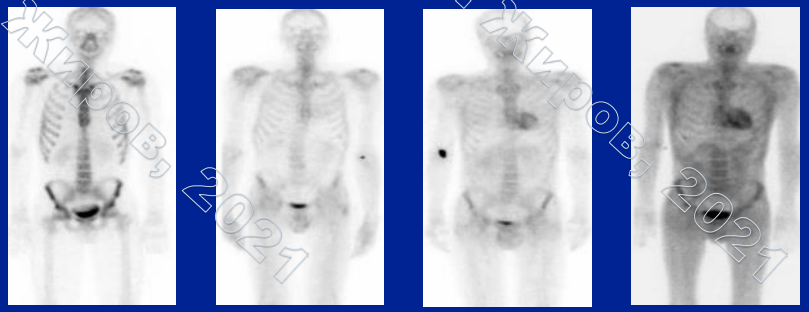
1. Gillmore JD, et al. *Circulation*. 2016;133(24):2404–2412; 2. Perugini E, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1076–1084; 3. Rapezzi C, et al. *J Nucl Cardiol* 2018; doi: 10.1007/s12350-018-1235-6.

И.В. Жиров, 2021

Критерии использования сцинтиграфии для визуализации сердца

Два подхода к определению количественного накопления РФП в миокарде

Полуколичественный: визуальное сравнение с накоплением в костях (ребрах) через 3 часа [1,2]



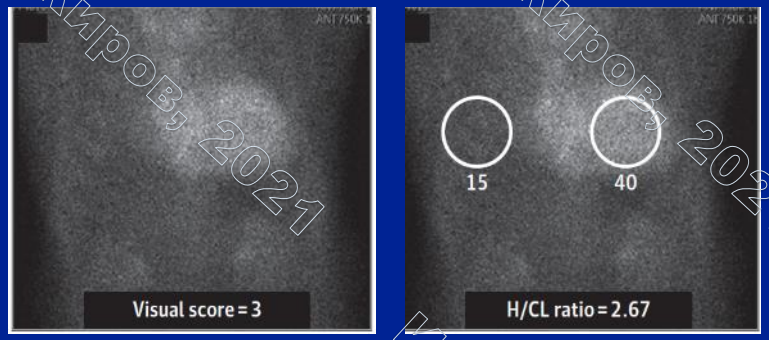
Степень 0
Нет накопления и нормальное накопление в ребрах

Степень 1
Накопление меньше накопления в ребрах

Степень 2
Накопление равно накоплению в ребрах

Степень 3
Накопление больше, чем накопление в ребрах с умеренным/отсутствующим накоплением в ребрах

Количественный: соотношение накопления в миокарде и в контралатеральном легком через 1 час [3]



Соотношение H/CL ≥1,5 указывает на ATTR-КМП

1. Perugini E, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1076–1084; 2. Glaudemans AW, et al. *Amyloid* 2014;21(1):35–44; 3. Castano A, et al. *JAMA Cardiol* 2016;1(8):880–889.

И.В. Жиров, 2021

Алгоритм диагностики

Повышенное клиническое подозрение на амилоидоз сердца
Пожилые люди с клиническими, биомаркерными данными, а также данными визуализации, свидетельствующими о возможном амилоидозе сердца

Диагностическое консультирование
Пациент-ориентированное консультирование по процессу диагностики

Обследование на предмет AL-амилоидоз сердца
Наличие моноклонального белка с помощью анализа свободной легкой цепи и иммунофиксации сыворотки крови/мочи?

ДА

Биопсия

Положительный результат (Конго красный)

Типирование тканей
Иммуногистохимия и масс-спектрометрией
(AL по сравнению с TTR по сравнению с прочими)

Отрицательный результат (Конго красный)

Маловероятный AL-амилоидоз сердца

НЕТ

Сцинтиграфия ^{99m}Tc-PYP *

Отрицательная

Маловероятный ATTR Амилоидоз сердца*

Положительная

ATTR-амилоидоз сердца
Генотипирование *TTR*

hATTR

ATTRwt

- **Если сохраняется клиническое подозрение на амилоидоз сердца, несмотря на отрицательное сканирование 99mTc-PYP*, биопсия может рассматриваться для оценки других типов инфильтративной кардиомиопатии (например, АА)**
- **^{99m}Tc-PYP * - наиболее широко применяемый РФП для диагностики ATTR кардиомиопатии с помощью сцинтиграфии**

1. Brunjes et al. *J Card Fail.* 2016;(12):996–1003.

И.В. Жиров, 2021

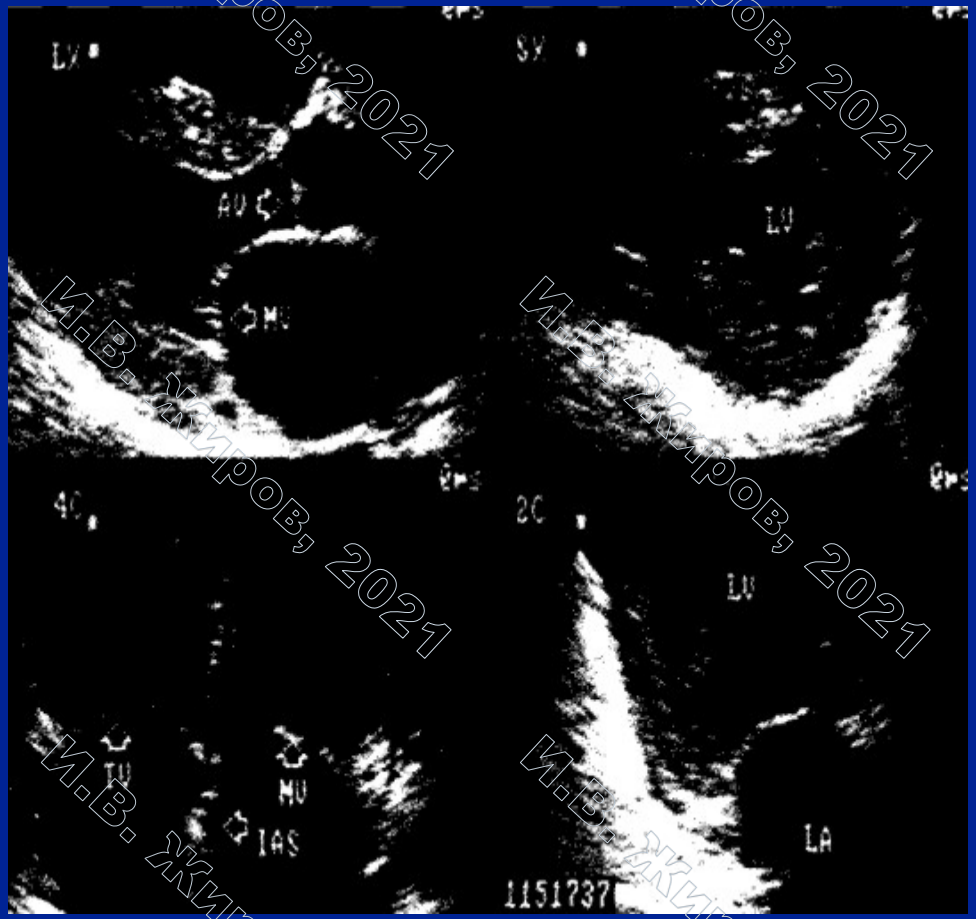
Клиническая характеристика больных с РКМП

Признак	Встречаемость в когорте (%)
Одышка	71
Отеки (в анамнезе)	46
Сердцебиение	33
Усталость	32
Ортопноэ	22
Боли за грудиной	22
ФК NYHA I	19
ФК NYHA II	53
ФК NYHA III-IV	28
Систолический шум	49
Третий тон	27
Хрипы в легких	18
Асцит	15
Отеки	15

Tajik et al. Circulation, 2000; 101. 2490-96

И.В. Жиров, 2021

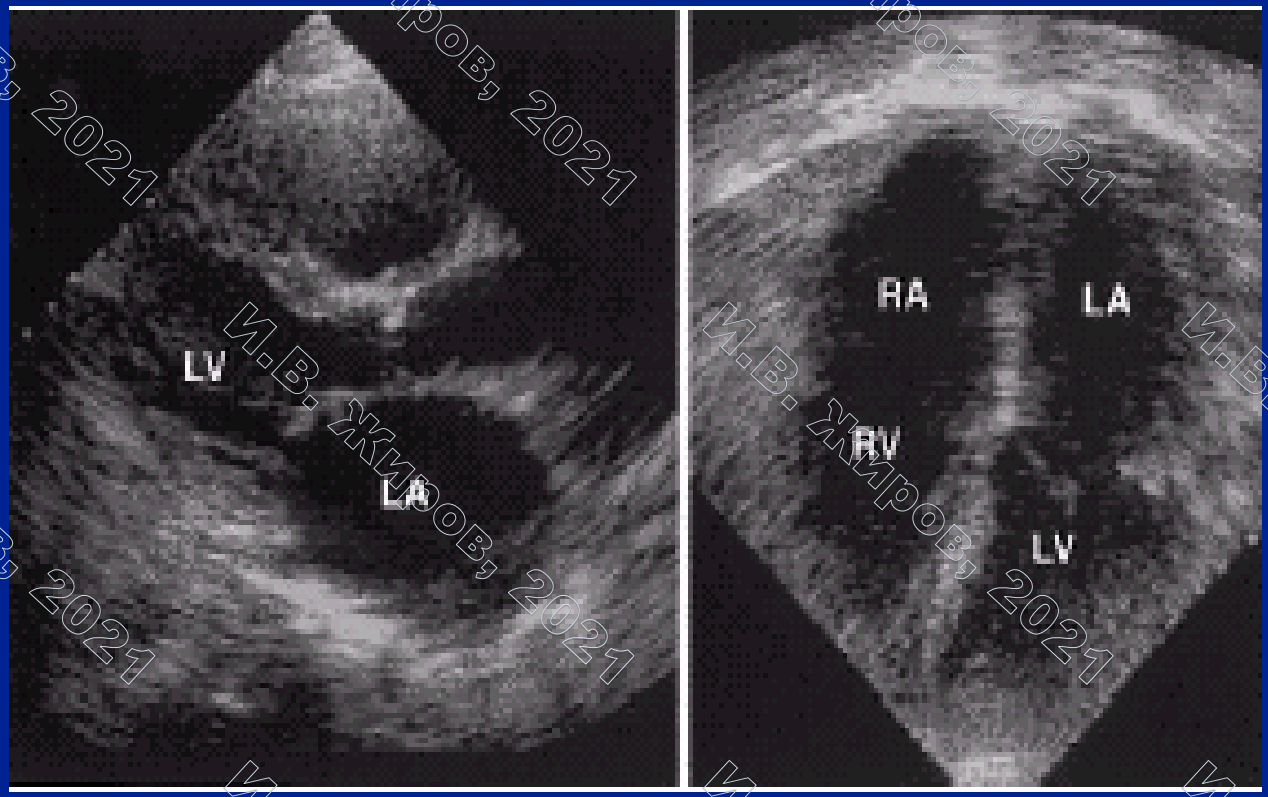
Эхокардиография при РКМП



Инфильтративная форма РКМП при амилоидозе

И.В. Жиров, 2021

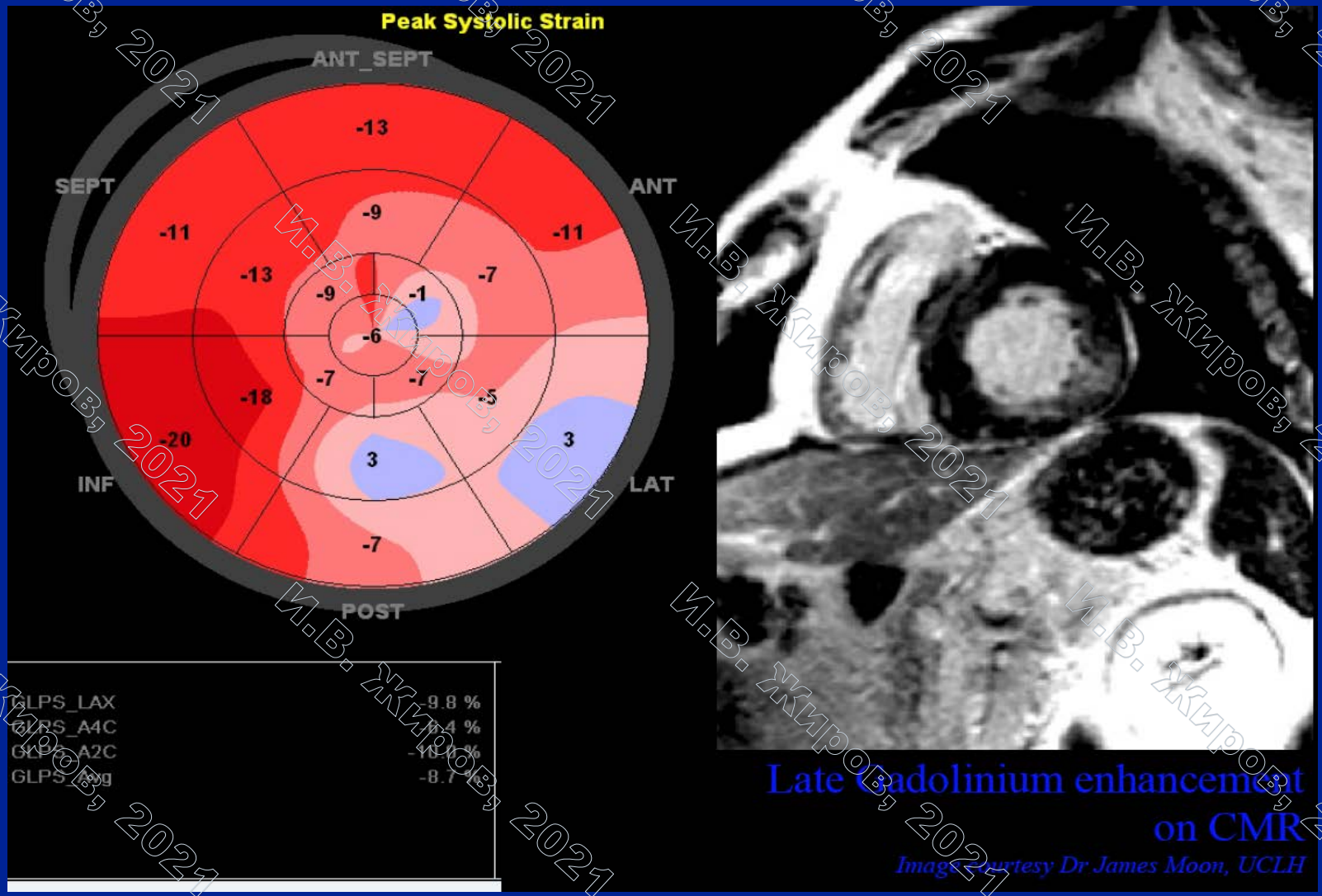
Эхокардиография при РКМП



Нерасширенные, негипертрофированные желудочки
и расширенные предсердия

И.В. Жиров, 2021

Визуализация при РКМП



И.В. Жиров, 2021

Лечение РКМП

- Терапия идиопатической РКМП сводится к симптоматической и зачастую не улучшает прогноз.
- Диуретики уменьшают застой в малом и большом круге кровообращения, однако их избыточное использование может привести к снижению давления наполнения ниже уровня, необходимого для поддержания сердечного выброса.
- Дигоксин не показал благоприятного действия при нормальной систолической функции и должен применяться с осторожностью
- Показано применение антикоагулянтов, учитывая высокий риск тромбоэмболических осложнений
- Ранние исследования у детей выявили способность иАПФ остро снижать системное давление без увеличения сердечного выброса, поэтому требуется крайняя осторожность при их применении
- Хирургическое лечение сводится к трансплантации сердца

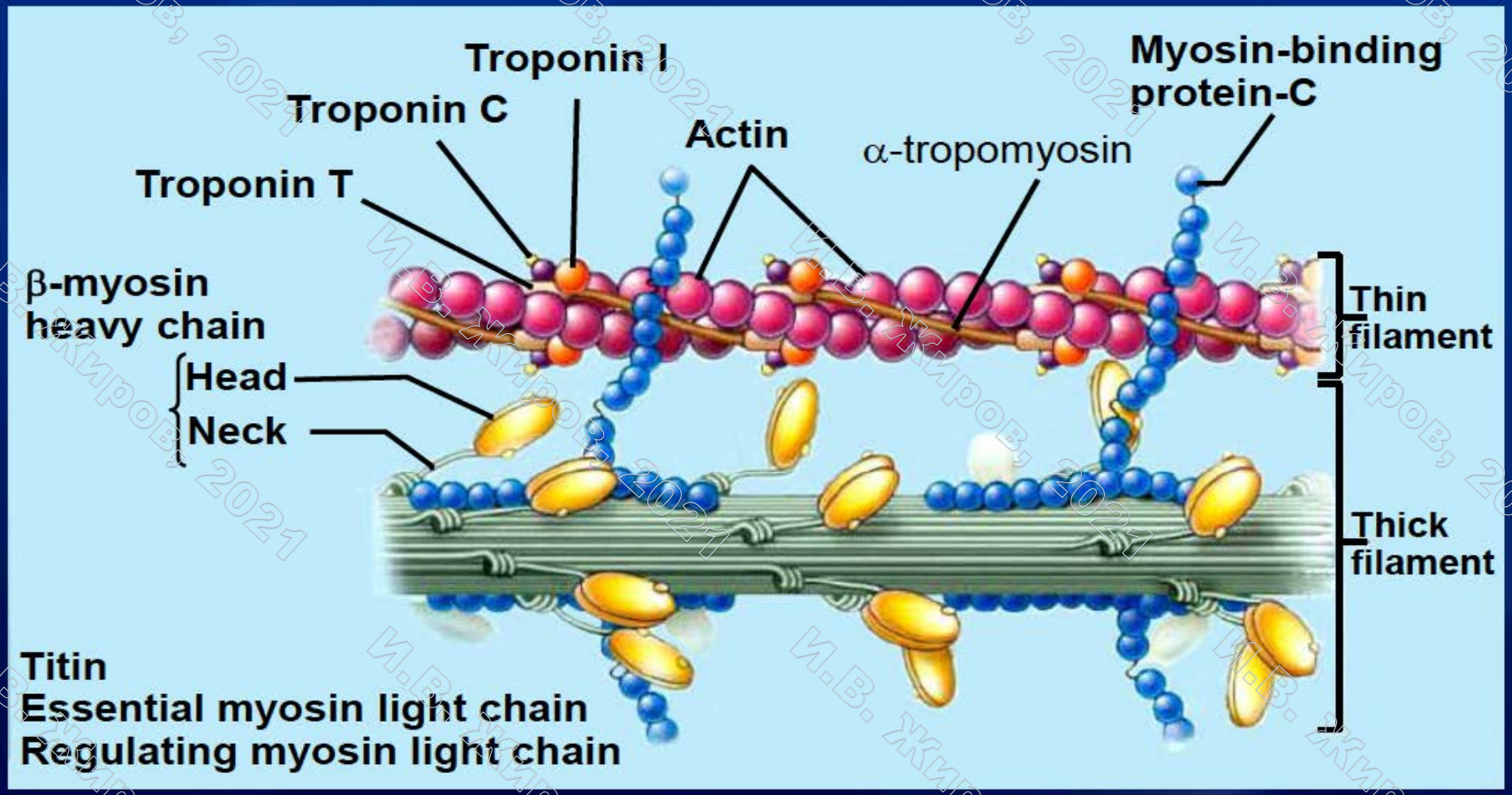
И.В. Жиров, 2021

Первичная гипертрофическая КМП

- Впервые описана French и Germans в 1900 году
- Распространенность от 0.02 до 0.23%
- Заболеваемость — примерно от 0.3 до 0.5 на 100,000 населения (в диапазоне 0.005–0.07 %).
- Гипертрофия и отсутствие дилатации ЛЖ
- Встречаются семейные и спорадические формы ГКМП — генетически обусловленная «болезнь саркомера»
- Выраженность гипертрофии, обусловленной мутацией, зависит от генов-модификаторов и факторов среды

И.В. Жиров, 2021

Мутации саркомерных протеинов при ГКМП



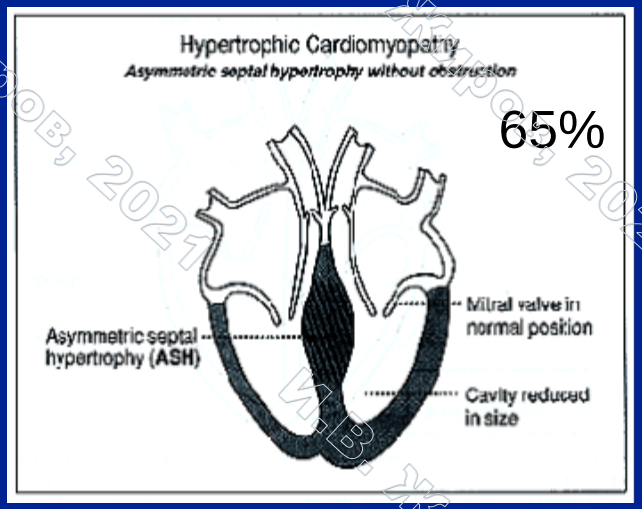
Profound genetic heterogeneity: ≥20 genes, >450 mutations*

*Includes mutations in non-sarcomeric proteins

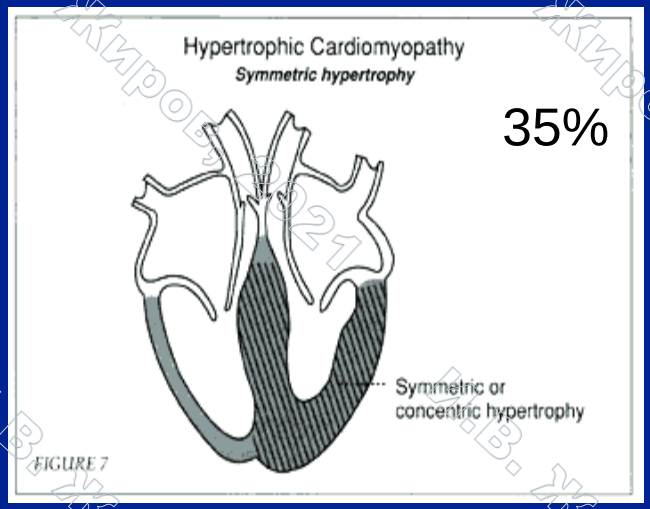
Nabel: NEJM, 2003

И.В. Жиров, 2021

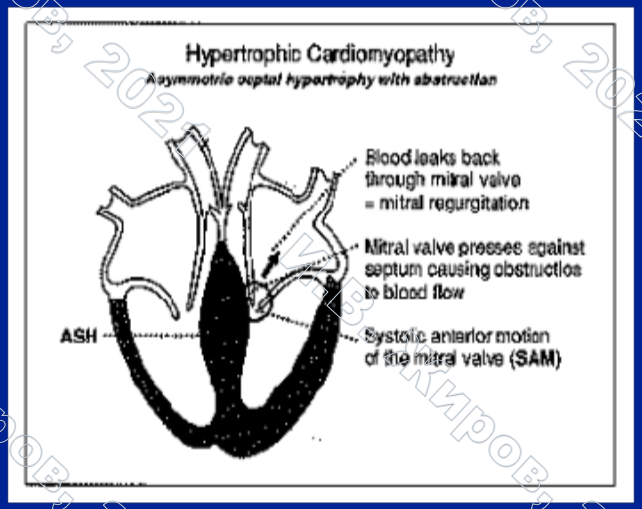
Локализация гипертрофии миокарда при ГКМП

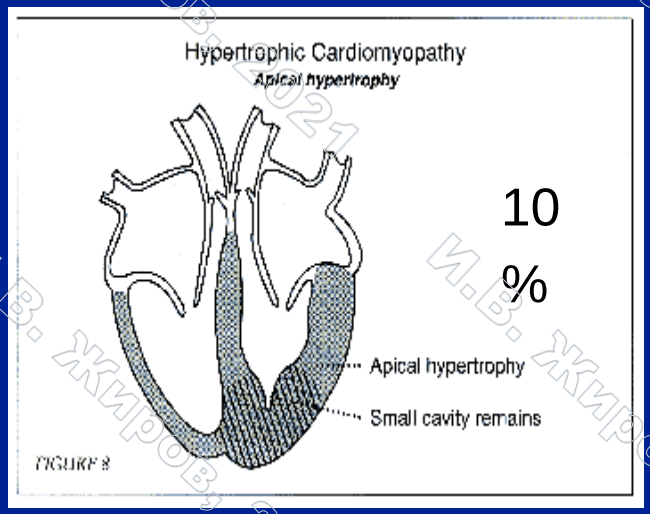


АСИММЕТРИЧНАЯ ГИПЕРТРОФИЯ МЖП



КОНЦЕНТРИЧЕСКАЯ ГИПЕРТРОФИЯ ЛЖ



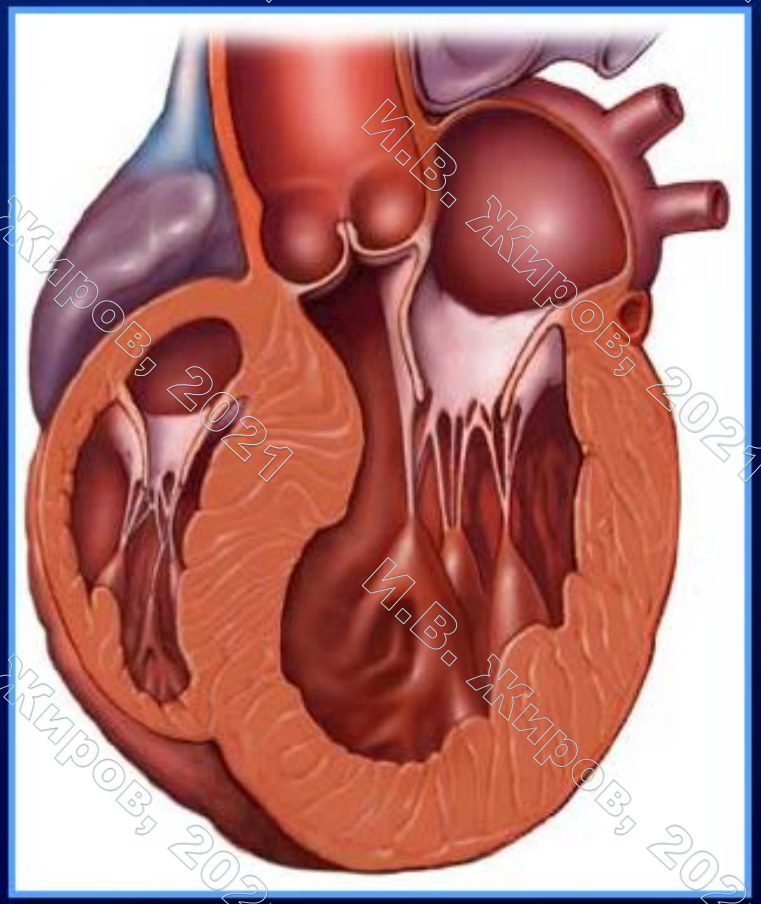


АПИКАЛЬНАЯ ГИПЕРТРОФИЯ

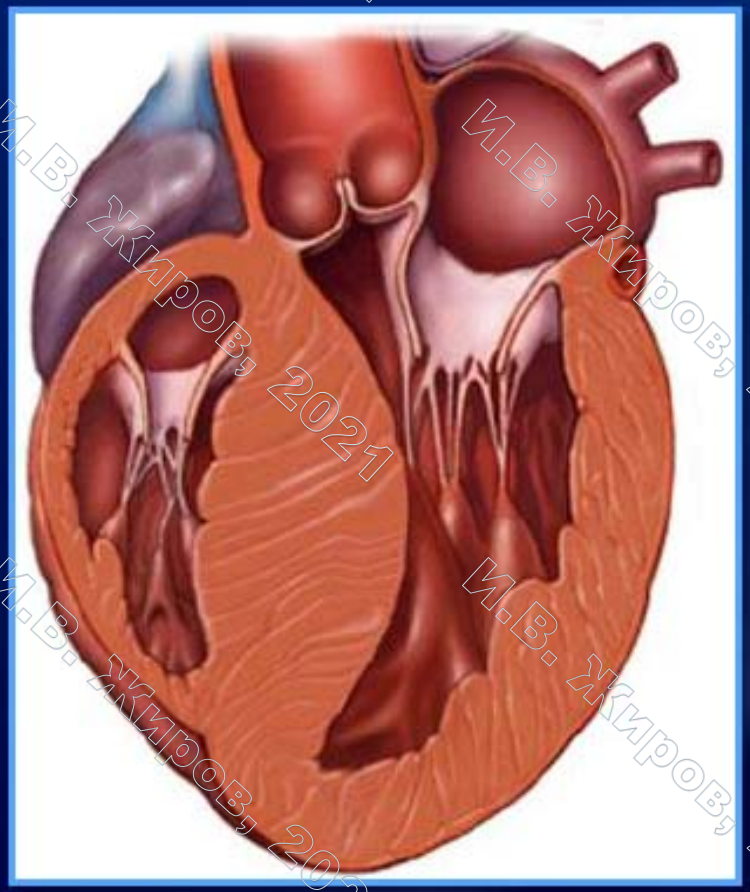
И.В. Жиров, 2021

Разная морфология ГКМП в зависимости от возраста

Older patients

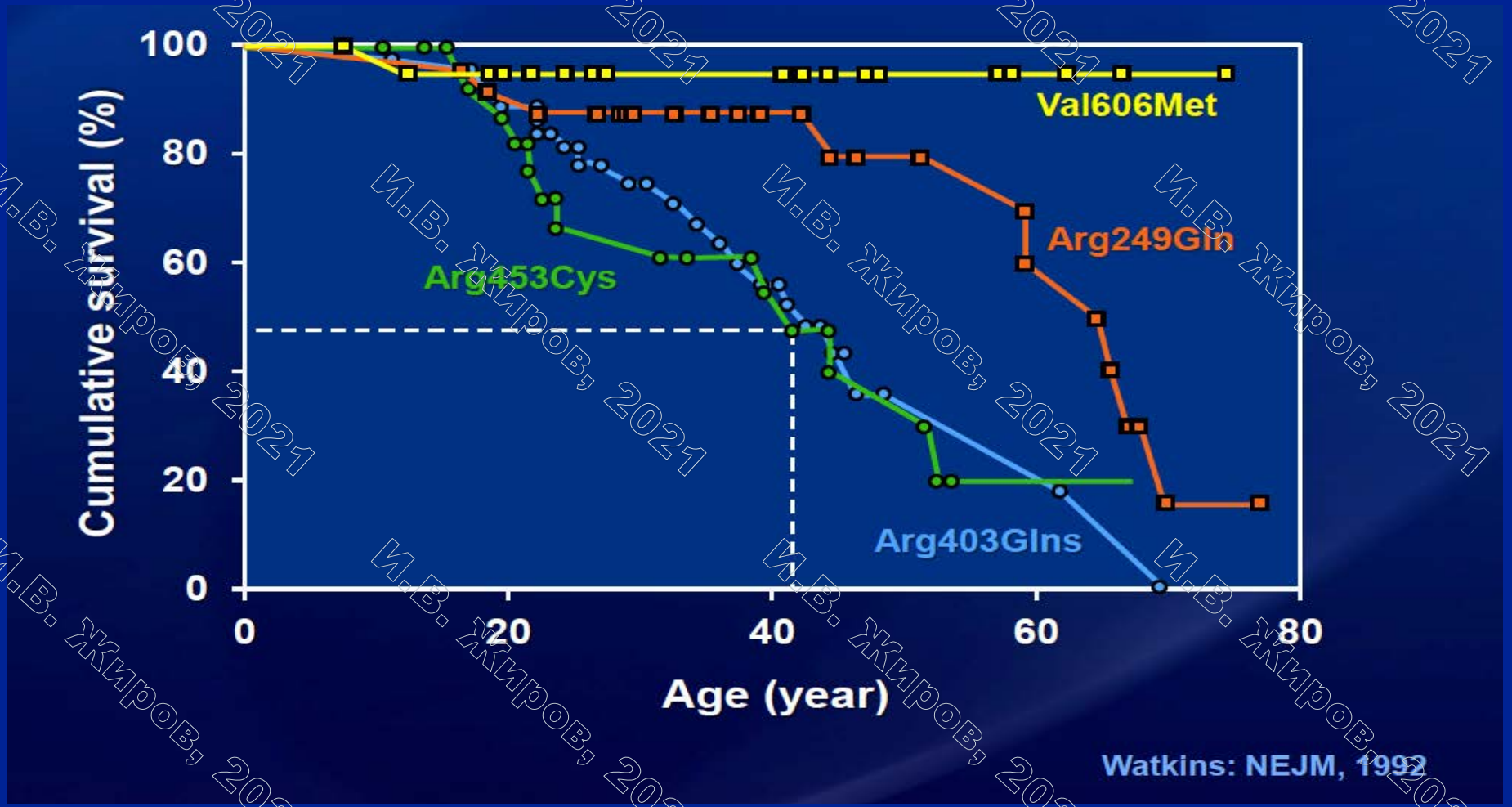


Younger patients



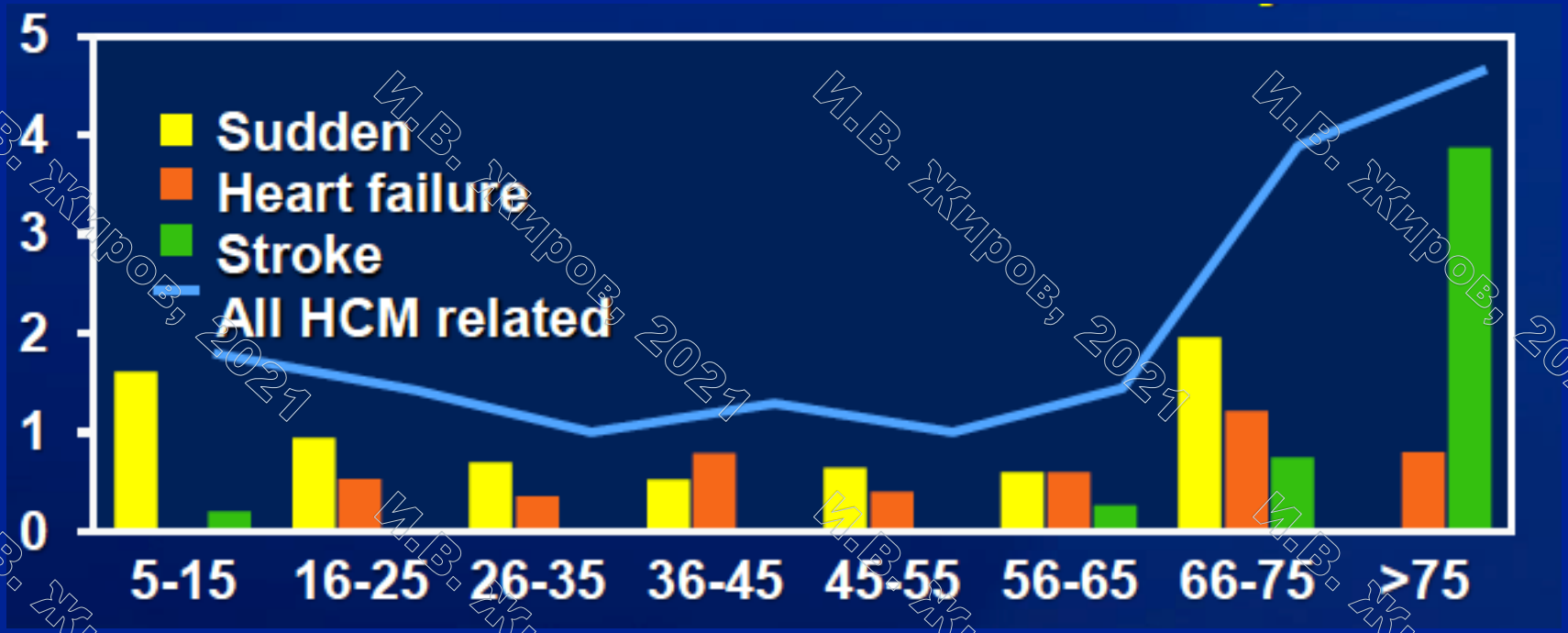
И.В. Жиров, 2021

Выживаемость членов семей респондента с ГКМП в зависимости от мутации



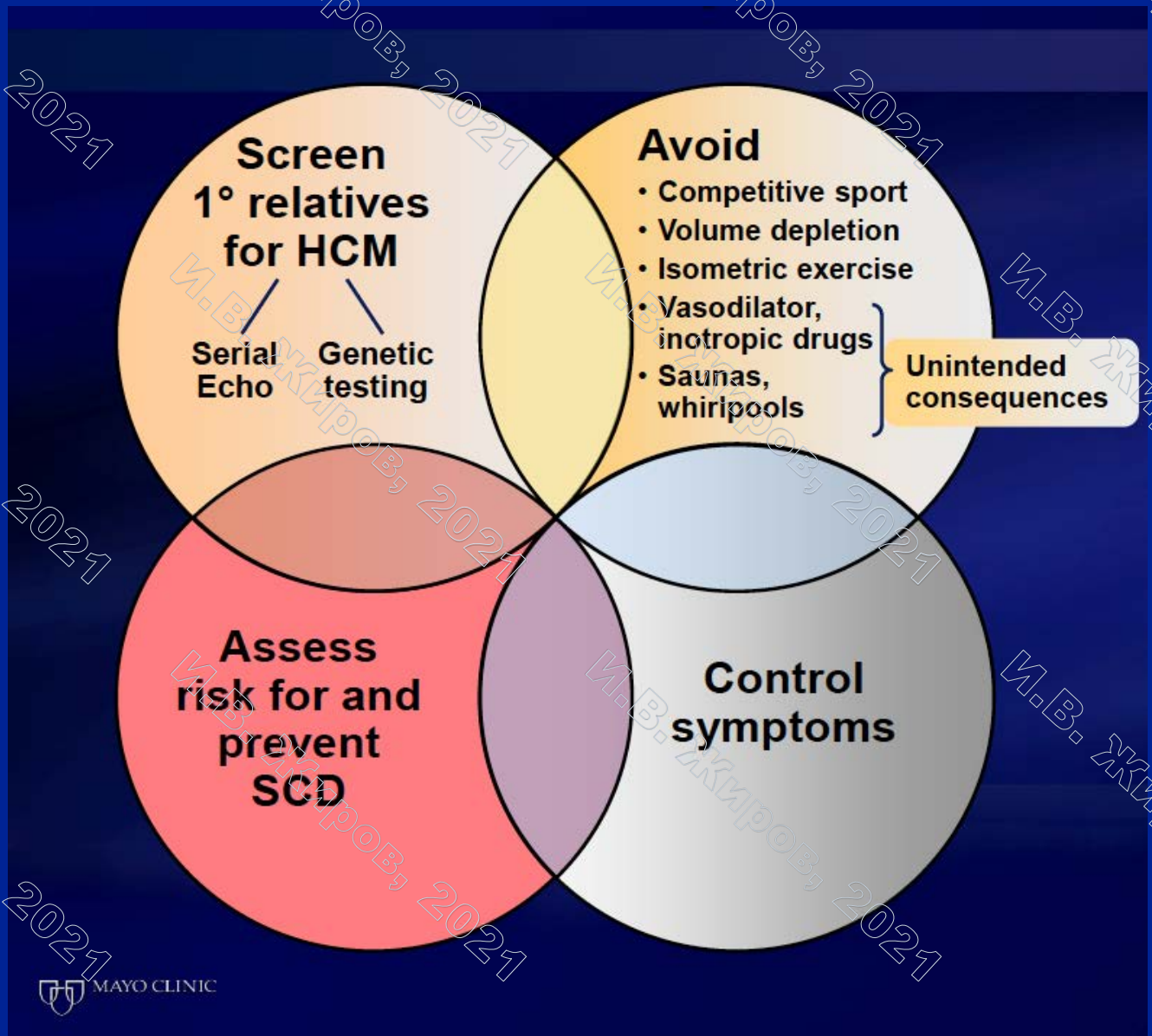
И.В. Жиров, 2021

Распределение причин смерти у пациентов с ГКМП



И.В. Жиров, 2021

Общие вопросы лечения ГКМП



И.В. Жиров, 2021

Медикаментозная терапия ГКМП

Цели:
градиента, индуцированного нагрузкой
Потребления кислорода

Увеличение времени наполнения ЛЖ

Бета-блокаторы

Верапамил
Дилтиазем

Дизопирамид

Если max дозы неэффективны

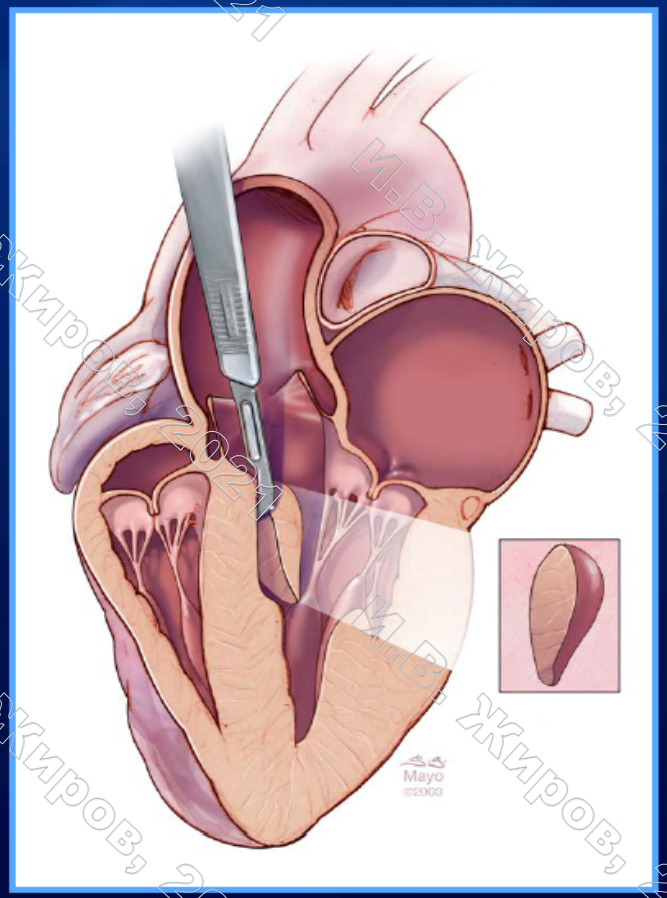
Миэктомия
Септальная абляция

И.В. Жиров, 2021

MAYO CLINIC

©2013 MFMER | 3318215-3

Миэктомия



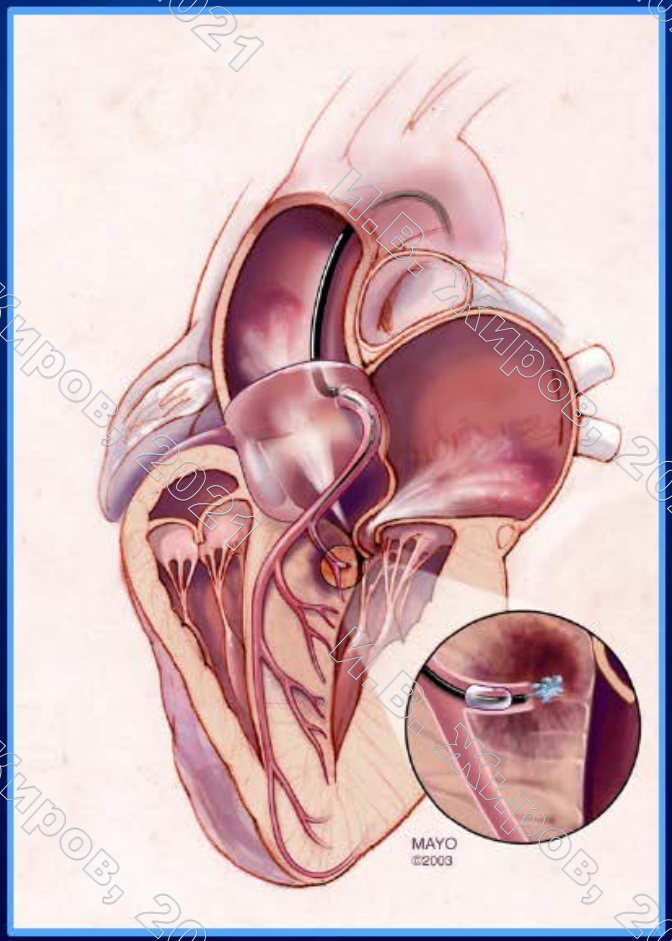
Показания к миэктомии

- Обструкция ВТЛЖ
- Симптомы, значимо ухудшающие качество жизни
- Симптомы на фоне адекватной фармакотерапии

Morrow, 1959; Braunwald: Circ, 1963

И.В. Жиров, 2021

Алкогольная септальная абляция



Показания к абляции

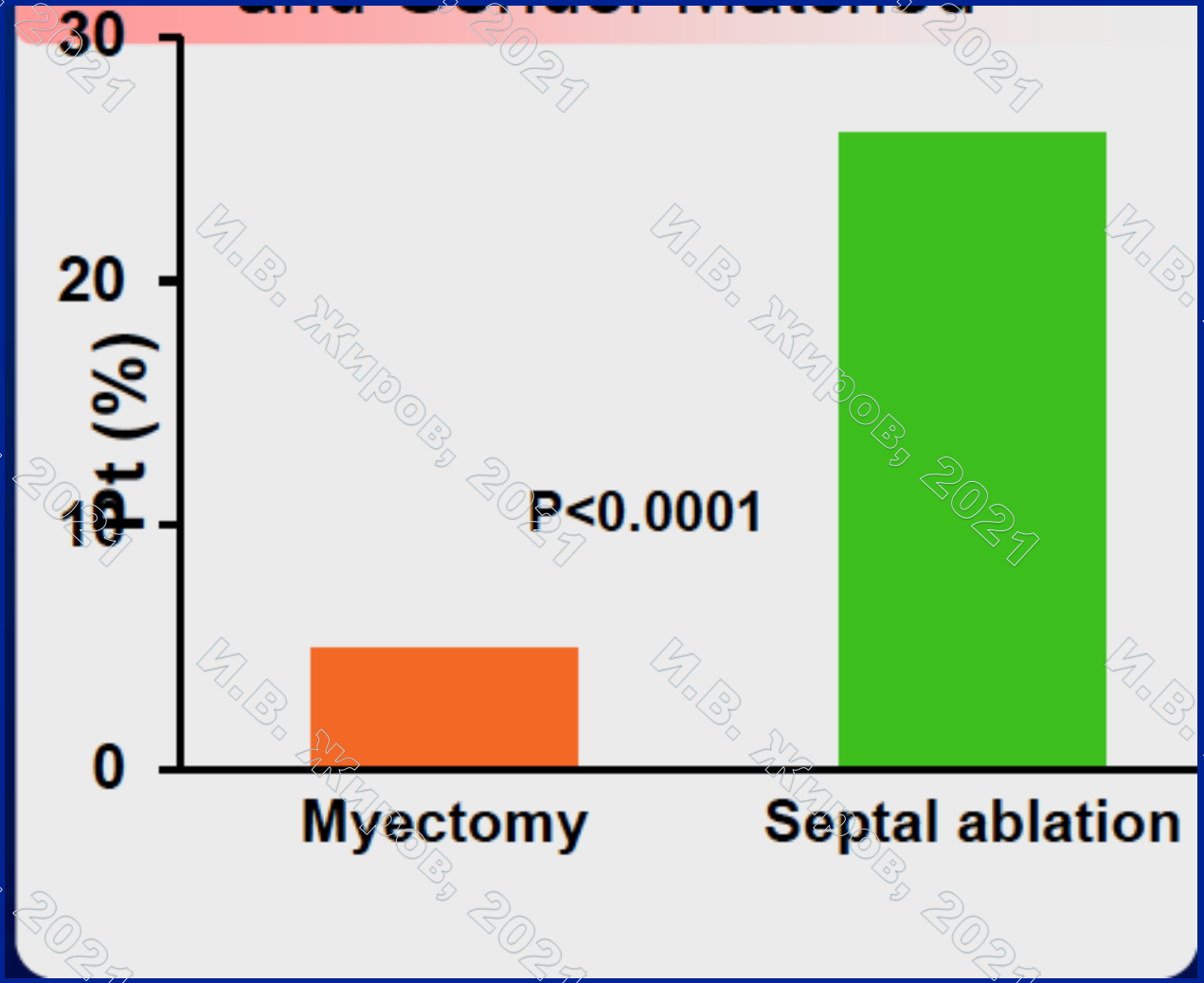
- Обструкция ВТЛЖ с подходящей анатомией
- Решение пациента или противопоказания к миэктомии
- Симптомы на фоне адекватной фармакотерапии

Sigwart: Lancet, 1985

MAYO CLINIC

И.В. Жиров, 2021

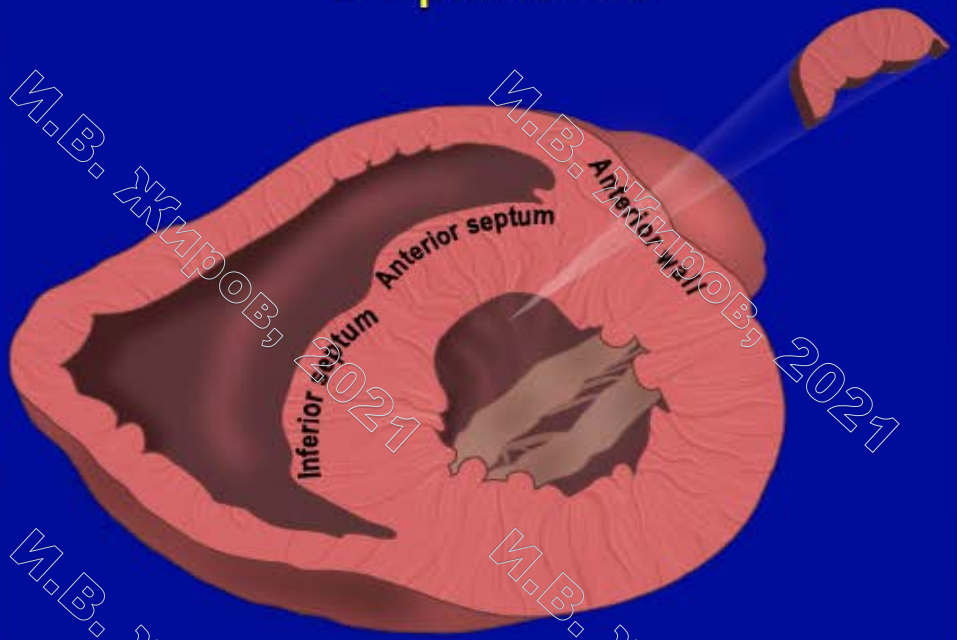
Частота осложнений
(скорректировано по полу и возрасту)



И.В. Жиров, 2021

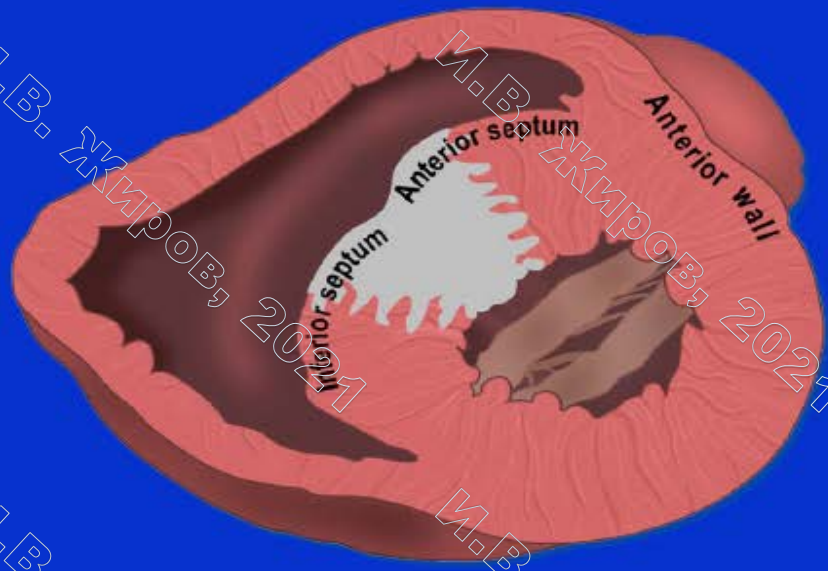
Анатомические последствия вмешательств

Surgical septal myectomy – 34 patients



Resected tissue
2.7±1.4% of LV mass
Range 0.8-5.9

Alcohol septal ablation – 45 patients



Infarcted tissue
8±3% of LV mass
Range 3.6-13.6

Valeti: JACC, 2007

И.В. Жиров, 2021

Сердечная недостаточность при ГКМП

У большинства пациентов с ГКМП, процесс ремоделирования миокарда, характеризующийся миокардиальным фиброзом и истончением стенки, продолжается в течение всей жизни, и сопровождается снижением диастолической и систолической функции ЛЖ с дилатацией ЛЖ от незначительной до выраженной и снижением ФВ ЛЖ или тяжелой диастолической дисфункцией со значимым расширением предсердий с незначительной дилатацией ЛЖ или ее отсутствием.

Европейские рекомендации по диагностике и лечению Гипертрофической кардиомиопатии, 2014

И.В. Жиров, 2021

Рекомендации по лечению обструкции выводного тракта левого желудочка: общие подходы		
	Класс[1]	Уровень[2]
Пациенты с ОВТЛЖ (в покое или при нагрузке) по возможности следует избегать прием артериальных и венозных дилататоров, включая нитраты и ингибиторы фосфодиэстеразы.	IIa	C
Пациентам с впервые возникшей или плохо контролируемой фибрилляцией предсердий необходимо порекомендовать восстановление синусового ритма и адекватный контроль ритма до решения вопроса об инвазивной терапии.	IIa	C
Дигоксин не рекомендован пациентам с ОВТЛЖ (в покое или при нагрузке).	III	C

ОВТЛЖ = обструкция выносящего тракта левого желудочка
[1] Класс рекомендации
[2] Уровень доказательности.

Европейские рекомендации по диагностике и лечению Гипертрофической кардиомиопатии, 2014

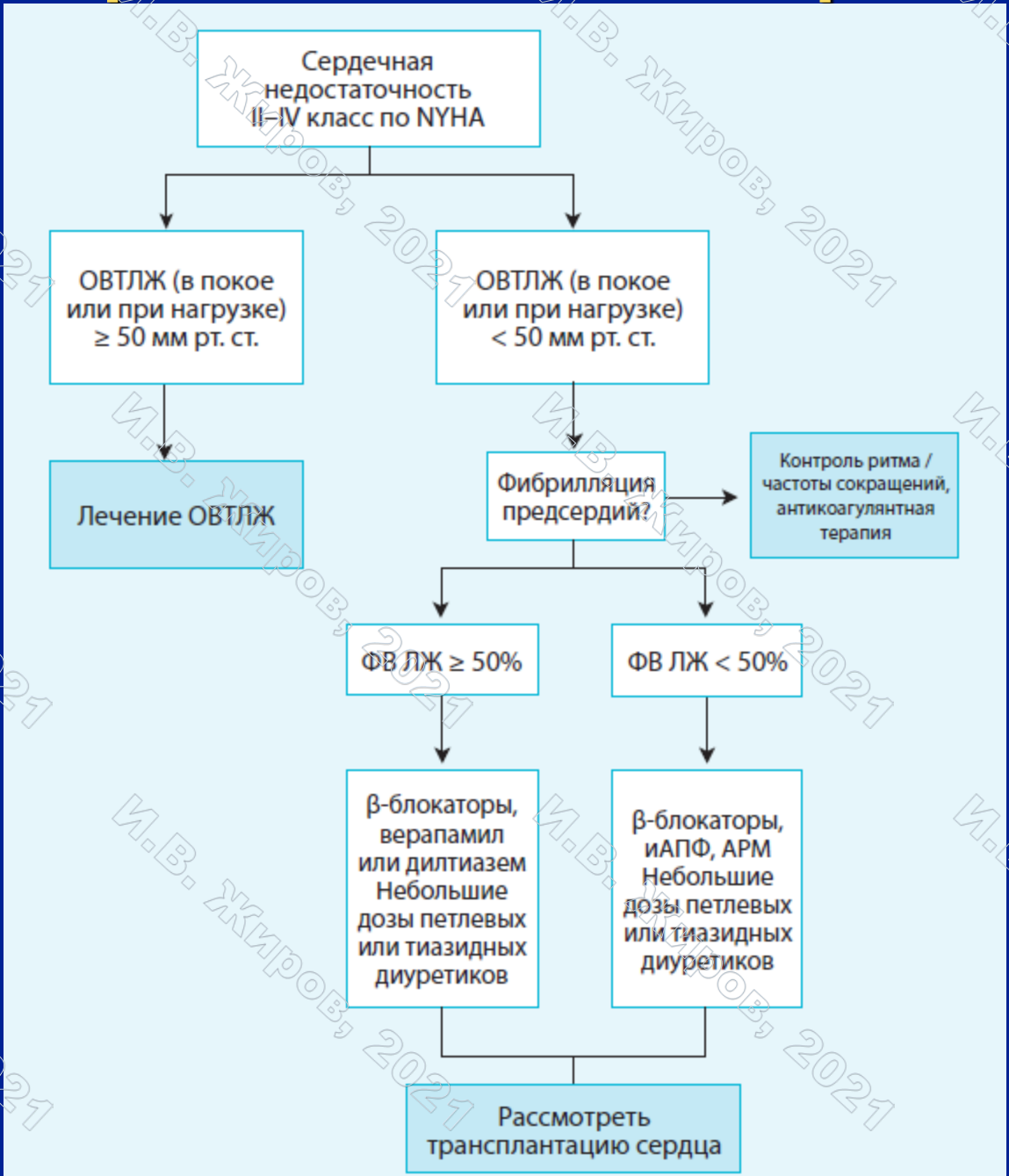
И.В. Жиров, 2021

Рекомендации по медикаментозному лечению обструкции выводящего тракта левого желудочка

	Класс[1]	Уровень[2]
В качестве первой линии терапии для уменьшения симптоматики у пациентов с ОВТЛЖ, возникающей в покое или при нагрузке[3], рекомендуются β-блокаторы без вазодилатирующего действия с подбором максимально переносимой дозы.	I	B
Пациентам с ОВТЛЖ в покое или при нагрузке[3], с непереносимостью или противопоказаниями к приему β-блокаторов рекомендован прием верапамила с подбором максимально переносимой дозы.	I	B
В качестве дополнительного препарата к лечению β-блокаторами (или, если невозможно, к верапамилу) для уменьшения симптоматики пациентам с ОВТЛЖ, возникающим в покое и при нагрузке[3] рекомендовано назначение дизопирамид с подбором максимально переносимой дозы	I	B
Дизопирамид с подбором максимальной переносимой дозы может рассматриваться в качестве монотерапии для уменьшения симптоматики у пациентов с ОВТЛЖ, возникающей в покое и при нагрузке[3] (при физической нагрузке или при пробе Вальсальвы) с осторожностью при наличии ФП (или с предрасположенностью к ФП), у которых препарат может повысить частоту желудочковых сокращений.	IIb	C
β-блокаторы или верапамил могут быть рекомендованы детям и взрослым без симптоматики с ОВТЛЖ, возникающей в покое или при нагрузке[3], для снижения давления в левом желудочке.	IIb	C

И.В. Жиров, 2021

Алгоритм лечения ХСН при ГКМП



И.В. Жиров, 2021

Рекомендации пациентам с ХСН и сохранной фракцией выброса ЛЖ (≥50 %)

Для пациентов II–IV функционального класса по NYHA с ФВ ЛЖ≥50% и отсутствием данных за ОВТЛЖ (покоя или при нагрузке) для уменьшения симптомов сердечной недостаточности должно быть рассмотрено назначение β-блокаторов, верапамила или дилтиазема.	IIa	C
Для пациентов II–IV функционального класса по NYHA с ФВ ЛЖ ≥50% и отсутствием данных за ОВТЛЖ (покоя или при нагрузке) для уменьшения симптомов сердечной недостаточности должно быть рассмотрено назначение малых доз петлевых и тиазидных диуретиков.	IIa	C

ФВ ЛЖ = фракция выброса левого желудочка; ОВТЛЖ = обструкция выносящего тракта левого желудочка; NYHA = классификация по данным New York Heart Association.
[1] Класс рекомендации, [2] Уровень доказательности.

И.В. Жиров, 2021

Рекомендации пациентам с ХСН и сниженной фракцией выброса ЛЖ (<50 %)

Ингибиторы АПФ должны быть рассмотрены в качестве дополнительной терапии к β-блокаторам, для пациентов без ОТВЛЖ с ФВЛЖ <50%, для уменьшения риска госпитализаций по поводу СН и риска внезапной смерти. [3]	IIa	C
Пациентам с ОТВЛЖ и ФВЛЖ <50% с целью уменьшения симптомов и снижения риска преждевременной смерти и госпитализации с СН необходимо рассмотреть возможность назначения бета-блокаторов в дополнение к ИАПФ (или АРА если иАПФ плохо переносятся)	IIa	C
Малые дозы петлевых и тиазидных диуретиков должны рассматриваться для назначения пациентам с симптоматикой с II–IV функциональным классом по NYHA и ФВЛЖ<50%, для уменьшения симптомов и снижения госпитализаций по поводу СН. [3]	IIa	C
Для всех пациентов с постоянной симптоматикой (II–IV функциональный класс по NYHA) и ФВЛЖ<50% — несмотря на лечение ингибиторами АПФ (или БРА, если больной не переносит ингибиторы АПФ) и β -блокаторами — должны рассматриваться антагонисты рецепторов к минералокортикоидам (АРМ), для уменьшения риска госпитализаций по поводу СН и преждевременной смерти. [3]	IIa	C
Низкие дозы дигоксина могут рассматриваться для пациентов без ОВТЛЖ, II–IV функциональный класс по NYHA и ФВ <50% и постоянной формой ФП, для контроля частоты сердечных сокращений.	IIb	C

И.В. Жиров, 2021

Эндомиокардиальный фиброз

Первое описание — 1948 год (Девис)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Circulation. 2016;133:2503-2515.

И.В. Жиров, 2021

Эндомиокардиальный фиброз

- Соотношение мужчин и женщин в Африке 2:1, В Европе 1:2
- Средний возраст — от 10 до 30 лет
- Прогноз — 75% летальность в течение 2 лет
- 20% госпитализаций от СН в Африке приходится на эндомиокардиальной фиброз

Circulation. 2016;133:2503-2515.

И.В. Жиров, 2021

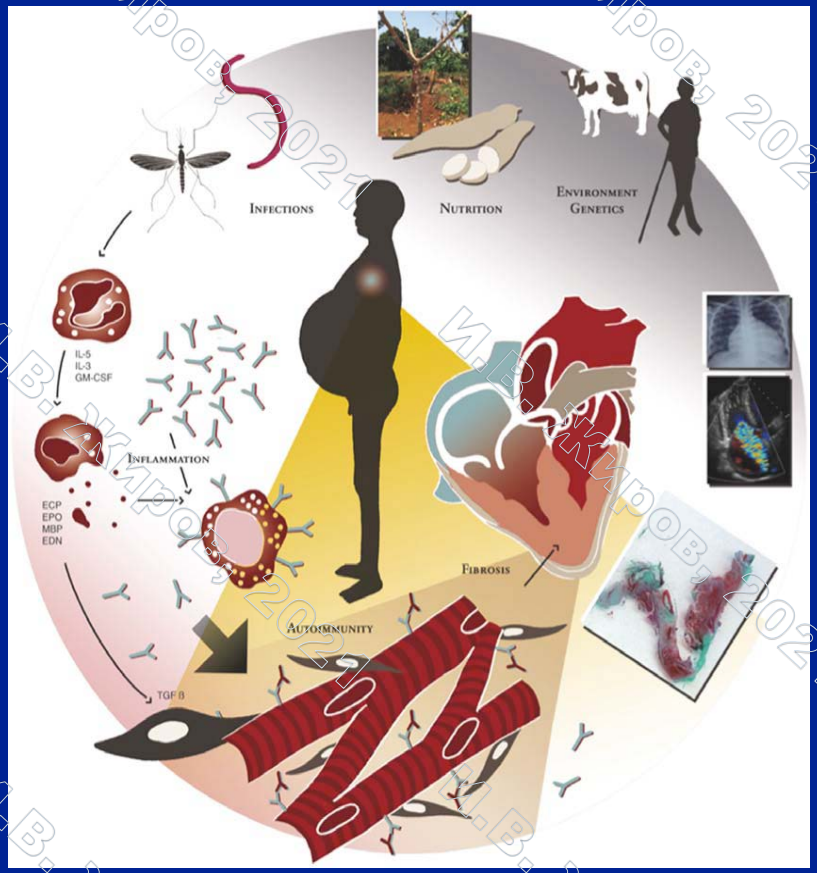
Эндомиокардиальный фиброз

ЭТИОЛОГИЯ

Circulation. 2016;133:2503-2515.

И.В. Жиров, 2021

Патогенез



Выделяют три стадии заболевания:

I — активная
II — прогрессирующая
III — хроническая

N Engl J Med.2008;359:43–49

И.В. Жиров, 2021

Описано три варианта поражения при эндомиокардиальном фиброзе

- Поражение ПЖ (10% случаев)
- ЛЖ (40%)
- Обоих желудочков (50% случаев)

Клиническая картина

Правожелудочковая сердечная недостаточность

Левожелудочковая сердечная недостаточность

Бивентрикулярная сердечная недостаточность

N Engl J Med.2008;359:43–49

И.В. Жиров, 2021

Диагностика

- Эхокардиография
- МРТ сердца с контрастированием
- «Золотым» стандартом диагностики является эндомиокардиальная биопсия

И.В. Жиров, 2021

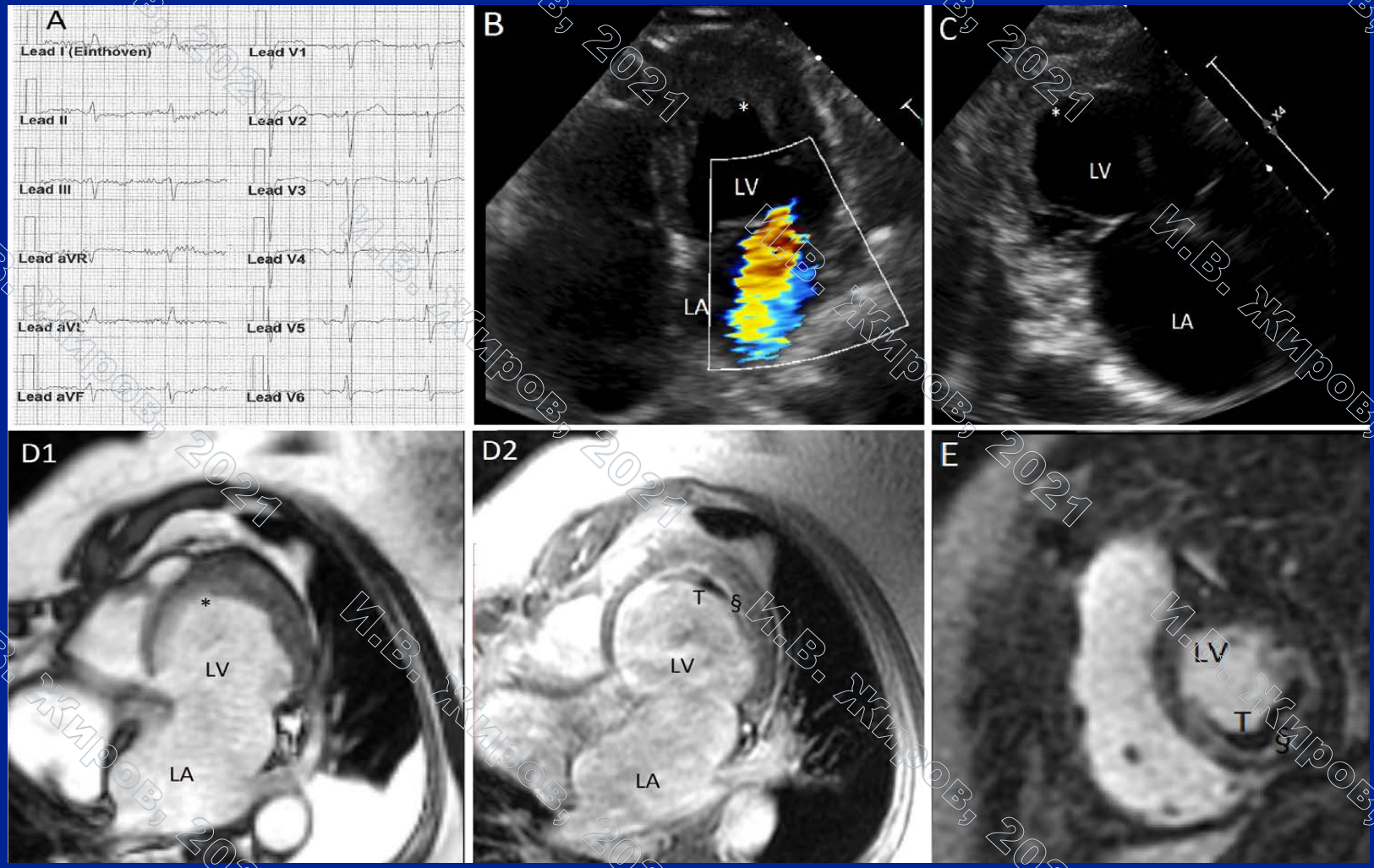
Клинический случай эндомиокардиального фиброза у пожилой женщины европеоидной расы

- Возраст — 73 года, европейка
- Клиника ХСН 3 ФК
- NT-pro-BNP 4597 пг/мл
- СРБ 0,8 мг/дл
- ЭКГ — синусовый ритм
- ЭХО-КГ — облитерация верхушек ЛЖ И ПЖ
- МРТ сердца — облитерация верхушек ЛЖ И ПЖ
- ЭМБ — активный миокардит
- Лечение — стандартная медикаментозная терапия СН+ГКС

Heart, Lung and Circulation(2017) xx, 1–3 1443-9506/04/

И.В. Жиров, 2021

Клинический случай эндомиокардиального фиброза у пожилой женщины европеоидной расы



И.В. Жиров, 2021

Heart, Lung and Circulation(2017) xx, 1–3 1443-9506/04/