

Проблемы современной диагностики и лечения дилатационной кардиомиопатии у детей

И.В. Леонтьева

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава Российской Федерации, Москва, Россия

Problems of modern diagnostics and treatment of dilated cardiomyopathy in children

I.V. Leontyeva

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Представлены данные об этиологии дилатационной кардиомиопатии у детей (постмиокардитическая, метаболическая, ассоциированная с нервно-мышечной патологией, идиопатическая). Освещены генетические аспекты заболевания, описан широкий спектр мутаций в генах, кодирующих белки различных структур кардиомиоцита (саркомерного комплекса, цитоскелета, Z-дисков, митохондрий), различные варианты наследования. Подчеркнута необходимость ранней диагностики метаболических кардиомиопатий. Представлены критерии неблагоприятного прогноза. Освещены современные подходы к медикаментозному и хирургическому лечению дилатационной кардиомиопатии.

Ключевые слова: дети, дилатационная кардиомиопатия, этиология, генетические данные, диагностика, прогноз, лечение.

Для цитирования: Леонтьева И.В. Проблемы современной диагностики и лечения дилатационной кардиомиопатии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(2): 7–15. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-7-15

Data on the etiology of dilated cardiomyopathy in children (post myocarditis, metabolic, associated with neuromuscular pathology, idiopathic) are presented. Genetic aspects of the disease are covered, a wide spectrum of mutations in genes encoding proteins of various structures of the cardiomyocyte (sarcomeric complex, cytoskeleton, Z-disks, mitochondria), different variants of inheritance are described. The need for early diagnosis of metabolic cardiomyopathies is underlined. Criteria for unfavorable prognosis are presented. Modern approaches to medical and surgical treatment of dilated cardiomyopathy are covered.

Key words: children, dilated cardiomyopathy, etiology, genetic data, diagnosis, prognosis, treatment.

For citation: Leontyeva I.V. Problems of modern diagnostics and treatment of dilated cardiomyopathy in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(2): 7–15 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-7-15

Согласно современным представлениям, под дилатационной кардиомиопатией понимают заболевание сердца, характеризующееся необструктивным расширением левого желудочка, сниженной сократительной способностью миокарда при отсутствии гемодинамической перегрузки (врожденные пороки сердца, артериальная и легочная гипертензия, клапанная патология, ишемическая болезнь сердца), которые могли бы вызвать нарушение глобальной систолической функции левого желудочка [1]. Дилатационная кардиомиопатия характеризуется непрерывно прогрессирующим течением, занимает лидирующие позиции в структуре инвалидности и смертности детей, является основной причиной формирования хронической сердечной недостаточности в детском возрасте [2, 3]. В связи с этим актуален поиск новых звеньев патогенеза, определение факторов риска развития сердечной декомпенсации и других жизнеугрожающих состояний, выделение объективных критериев прогноза с целью разработки оптимальной схемы фармакотерапевтической коррекции и профилактики внезапной смерти.

© Леонтьева И.В., 2018

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна – д.м.н., проф., главный научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

Распространенность дилатационной кардиомиопатии варьирует от 40 случаев на 100 000 населения в Соединенных Штатах Америки до 3,8 на 100 000 в год в Европе. Ежегодная заболеваемость составляет в Европе 5–7 новых случаев на 100 000 населения в год, в Соединенных Штатах Америки – 38 на 100 000 населения. У детей первого года жизни отмечена наибольшая распространенность заболевания по сравнению с детьми старшего возраста: 4,4 против 0,34 на 100 000 детского населения соответствующего возраста. Заболевание чаще наблюдают у мальчиков, чем у девочек. Удельный вес дилатационной кардиомиопатии среди других кардиомиопатий составляет 60% [2, 3].

Этиология дилатационной кардиомиопатии разнообразна, при этом возможны приобретенные и наследственные формы, что позволяет относить заболевание к смешанным формам кардиомиопатии, согласно классификации, предложенной американской сердечной ассоциацией [1]. Вместе с тем конкретная причина заболевания выявляется только в 40% случаев (в том числе миокардит, метаболические и нервно-мышечные болезни), остальные формы относятся к идиопатическим [2, 3].

Приобретенная постмиокардитическая форма, по данным педиатрического регистра кардиомиопатий, преобладает в структуре дилатационной кардиомиопатии. Причиной постмиокардитической кардио-

миопатии в большинстве случаев является вирусная инфекция. Данные эндомикардиальной биопсии позволяют выделить определенный геном вируса, вызвавшего заболевание. Ранее среди возбудителей миокардита преобладали энтеровирус, вирусы Коксаки В и А, в настоящее время чаще выявляются герпесвирусы, аденовирусы, парвовирус. Наиболее часто вирусный геном выявляется у новорожденных. Вирусы, персистирующие в миокарде, содержат белки, частично гомологичные аутоантителам кардиомиоцитов, что запускает аутоиммунный механизм болезни при условии измененной иммунной толерантности [4].

У больных с дилатационной кардиомиопатией выявляется высокий титр антимиокардиальных антител к широкому спектру антигенов, таких как миозин тяжелых цепей, β -адренорецепторы, мускариновые рецепторы, ламин, а также определяется высокий титр кардиальных органоспецифических аутоантител, таких как антимиозин, антиактин, антимиолема, анти- α -миозин и анти- β -миозин тяжелых цепей [4, 5]. Вместе с тем диагностика миокардита как причины дилатационной кардиомиопатии остается большой проблемой. Наибольшие возможности при этом имеют данные эндомикардиальной биопсии, которые позволяют диагностировать воспалительные изменения в миокарде, оценить аутоиммунные изменения и в ряде случаев идентифицировать вирусную инфекцию. Согласно современным рекомендациям, показаниями к эндомикардиальной биопсии служат быстро прогрессирующая кардиомиопатия, рефрактерная к стандартному лечению (класс показаний II, уровень доказательности B2), кардиомиопатия неустановленной этиологии у детей (класс показаний IIa, уровень доказательности C) [1]. Вместе с тем инвазивность этой методики, а также возможность очагового, а не диффузного характера воспаления снижают ее информативность. Так, данные эндомикардиальной биопсии подтверждают клинический диагноз миокардита только в 34% случаев. В связи с этим нередко миокардитическая причина болезни при жизни остается не диагностированной и дилатационная кардиомиопатия рассматривается как идиопатическая.

Врожденные нарушения обмена веществ являются важной причиной дилатационной кардиомиопатии, составляя 5–10% случаев в структуре заболевания, их доля увеличивается до 15% среди детей с установленным генезом кардиомиопатии. По данным регистра, метаболические кардиомиопатии представлены нарушениями окислительного фосфорилирования (40%), дефектами транспорта карнитина/нарушениями окисления жирных кислот (40%). Наиболее распространены метаболические формы дилатационной кардиомиопатии у детей 1 года жизни [6, 7].

Нарушения окислительного фосфорилирования лежат в основе развития кардиомиопатии при митохондриальных заболеваниях. Наиболее часто кардиомиопатия встречается при синдроме MELAS

(митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные состояния), синдроме Кернса–Сейра, Барта [8, 9]. Именно болезнь Барта служит основной причиной внутриутробной смерти плодов мужского пола и мальчиков первого года жизни от прогрессирующей сердечной недостаточности или нарушений сердечного ритма [9]. Особенностью митохондриальной дилатационной кардиомиопатии является сочетание дилатации с умеренной гипертрофией миокарда и признаками фиброэластоза. Также характерна высокая частота нарушений сердечного ритма (желудочковые тахикардии) и проведения (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада, блокада проведения по ножкам пучка Гиса), удлинение интервала $Q-T$, $ST-T$ нарушения. Как правило, поражение сердца сочетается с яркой экстракардиальной полисистемной патологией. В случаях же преимущественного поражения сердца митохондриальный генез остается нераспознанным и классифицируется идиопатическая форма кардиомиопатии. Лабораторные маркеры патологии – гиперлактат- и гиперпируватемия, лактат-ацидоз.

Ранняя диагностика дилатационной кардиомиопатии на фоне *первичного дефицита карнитина, дефектов транспорта карнитина, нарушений метаболизма жирных кислот* имеет принципиальное значение, так как позволяет своевременно назначить заместительную терапию и тем самым значительно улучшить прогноз заболевания. Дилатационная кардиомиопатия возникает в 30–40% случаев системного дефицита карнитина, обусловленного мутацией гена *SLC22A5*, продуктом которого является белок, переносящий карнитин OCTN2. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. При гомозиготной форме сроки манифестации заболевания варьируют от 1 мес до 7 лет (в среднем 2 года), у гетерозиготных носителей первые признаки могут возникнуть в подростковом возрасте. Особенность карнитиновой кардиомиопатии – это сочетание выраженной дилатации полостей сердца, умеренной гипертрофии миокарда, снижения сократительной способности миокарда, рефрактерность к стандартной терапии сердечной недостаточности, нарушения сердечного ритма (желудочковая тахикардия), нарушения проведения (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярные блокады), гигантские *T*-зубцы на электрокардиограмме. Лабораторные признаки системного дефицита карнитина: резко сниженный уровень свободного карнитина (< 10 мкмоль/л) и суммарных ацилкарнитинов (< 5 мкмоль/л), приступы гипогликемии без кетоза, повышение активности трансаминаз [10, 11].

Снижение уровня карнитина возникает при наследственных дефектах трансмембранного транспорта карнитина с ацильными остатками жирных кислот (ацилкарнитины) в митохондрии: дефицит карнитинпальмитилтрансферазы I и II, дефицит карнитина-

цилкарнитинтранслоказы. Клиническая картина поражения сердца сходна с первичной карнитиновой дилатационной кардиомиопатией. Лабораторные маркеры: снижение в крови уровня свободного карнитина и повышение уровня $C_{16}+C_{18}$ -ацилкарнитиннов, при этом дикарбоксильная ацидурия отсутствует.

Дефекты β -окисления жирных кислот включают несколько форм аутосомно-рецессивных заболеваний, связанных с недостаточностью ацил-КоА-дегидрогеназ жирных кислот с очень длинной, средней или короткой углеродной цепью. Характер поражения сердца аналогичен таковому при карнитиновой дилатационной кардиомиопатии. Возможно быстрое прогрессирование сердечной недостаточности, особенно при дефиците ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с короткой цепью. Часто возникают тяжелые нарушения сердечного ритма, остановка синусового узла, желудочковая тахикардия (по типу приступов *torsades de pointes*). Лабораторными критериями являются: дикарбоксильная ацидурия, гипогликемия (без кетоза), метаболический ацидоз, гиперлактатемия, повышение в крови уровня креатинкиназы, трансаминаз печени, низкий уровень свободного карнитина, накопление специфических ацилкарнитиннов. Для верификации диагноза метаболической кардиомиопатии и уточнения прогноза необходимо молекулярно-генетическое исследование [10, 11].

Нервно-мышечная патология как причина дилатационной кардиомиопатии, по данным педиатрического регистра кардиомиопатий, составляет 10% [3]. Наиболее часто дилатационная кардиомиопатия развивается при прогрессирующих миодистрофиях Дюшенна и Беккера, реже – при прогрессирующей мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса. Прогрессирующая миодистрофия Дюшенна встречается у 1 на 3–3,5 тыс., новорожденных мальчиков, обычно манифестирует в возрасте 1,5–3 лет. Дилатационная кардиомиопатия развивается медленно, но носит прогрессирующий характер. Типично укорочение интервала $P-R$, отклонение электрической оси сердца, распространенные фиброзные изменения в миокарде. В клинической картине доминирует миопатический синдром, что приводит к обездвиженности детей. По мере утраты моторных функций прогрессирование дилатации сердца и симптомов сердечной недостаточности несколько замедляется. При миодистрофии Беккера утрата моторных функций происходит гораздо медленнее, в то же время поражение сердца развивается более быстрыми темпами, характерна выраженная систолическая дисфункция, тяжелая сердечная недостаточность, диффузный кардиосклероз [12]. Дилатационная кардиомиопатия в сочетании с нарушениями сердечного ритма у пациентов с симптомами миопатии и/или высоким уровнем креатинкиназы требует исключения нервно-мышечного заболевания. Диагноз верифицируется по результатам генетического

тестирования, следует подчеркнуть, что в этих случаях гораздо чаще выявляется генетический дефект (62%), чем при семейных (25%) и спорадических (8%) случаях кардиомиопатии [1].

Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия: у 50–60% пациентов определенная этиология заболевания не выявляется, в этих случаях кардиомиопатия классифицируется как идиопатическая [3]. По данным последних исследований, среди этой группы пациентов семейная агрегация заболевания варьирует от 20 до 30% случаев [13]. Эмпирический риск наличия подобной патологии у других членов семьи – не менее 6%; если поражен более чем один родственник первой степени родства, риск кардиомиопатии возрастает до 50%. Причем у ряда родственников болезнь может протекать субклинически. О семейной форме следует думать, если дилатационная кардиомиопатия выявляется у пробанда и у одного из родственников первой степени родства, а также при наличии в родословной случаев внезапной сердечной смерти в возрасте до 35 лет. При этом учитываются большие критерии: расширение полости левого желудочка (более двух стандартных отклонений), снижение фракции выброса менее 45%, а также малые критерии: необъяснимая аритмия – фибрилляция, суправентрикулярная тахикардия (с частотой сердечных сокращений более 120 в минуту), желудочковая экстрасистолия, увеличение конечного диастолического давления левого желудочка более 112%, снижение фракции выброса менее 50% (по Тейхольцу), сегментарная систолическая дисфункция, атриовентрикулярная блокада IIb типа II степени, внезапная сердечная смерть в возрасте до 50 лет. Диагноз семейной дилатационной кардиомиопатии ставится на основании двух больших критериев или одного большого + одного малого или трех малых критериев [13, 14].

Генетические аспекты. Последние годы характеризуются значительным прогрессом в изучении генетических факторов заболевания. Спектр генов чрезвычайно широк, что затрудняет проведение молекулярно-генетического тестирования. Выявлены мутации в генах, кодирующих белки различных структур кардиомиоцитов: цитоскелета (ген *DMD* – белок дистрофин, *Des* – десмин, *VCL* – метавинкулин, *SGCD* – саркогликановый комплекс), саркомерного комплекса (*ACTC1* – актин, *MYH6* – альфа-субъединица тяжелой цепи миозина, *MYH7* – бета-субъединица тяжелой цепи миозина, *MYPN* – миопалладин, *TNNT2* – тропонин, *TTN* – титин), внутренней ядерной мембраны (*LMNA* – ламин A/C, *EMD* – эмерин), Z-дисков (*ACTN2* – альфа-актин 2, *TCAP* – титинкэп, *CSRP3* – цистеин и глицин обогащенный белок 3), митохондриальной мембраны (*TAZ* – тафазин) [13, 14]. Тип наследования заболевания и идентифицированная мутация в настоящее время указываются при использовании MOGE(S) классификации кардиомиопатий, (M – морфофункциональная характери-

Таблица. Мутации основных генов при дилатационной кардиомиопатии с аутосомно-доминантным типом наследования
Table. Mutations of the main genes in dilated cardiomyopathy with autosomal dominant type of inheritance

Ген	Белок	Функция	№ по ОММ	Частота мутаций
<i>LMNA</i>	Ламин А/С	Структура/ ген стабильности внутренней ядерной мембраны	150330	0,06
<i>MYH6</i>	альфа-миозин тяжелых цепей	Белок саркомера; мышечное сокращение	160710	0,043
<i>MYH7</i>	бета-миозин тяжелых цепей	Белок саркомера; мышечное сокращение	160760	0,042
<i>MYPN</i>	миопалладин	Белок саркомера; мышечное сокращение; Z-диск	608517	0,035
<i>TNNT2</i>	сердечный тропонин Т	Белок саркомера; мышечное сокращение	191045	0,029
<i>SCN5A</i>	натриевые каналы	Контроль натриевых ионных каналов	600163	0,026
<i>MYBPC3</i>	С связывающий белок миозина	Белок саркомера; мышечное сокращение	600958	0,02
<i>RBM20</i>	RNA-связывающий белок	РНК связывающий белок сплайсосом	613172	0,0019

стика, О – органное вовлечение, G – тип наследования, E – мутация в конкретном гене, S – функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA) [15].

При семейной дилатационной кардиомиопатии чаще всего выявляется мутация в гене ламина. В этом случае характерны различные нарушения сердечного ритма (супрапавентрикулярная и желудочковая тахикардия, трепетание предсердий) и проводимости (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада, блокада левой ножки пучка Гиса), что создает предпосылки для внезапной сердечной смерти [13, 14].

Среди дилатационных кардиомиопатий доминируют аутосомно-доминантные формы, они характеризуются клинической вариабельностью и генетической гетерогенностью. Мутации основных генов, наследуемые аутосомно-доминантно, частота их выявления при дилатационной кардиомиопатии представлены в таблице [13].

X-сцепленное наследование заболевания характерно для миодистрофии Дюшенна–Беккера (ген дистрофина картирован на коротком плече X-хромосомы – Xp21), а также при мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса (гена эмерина – Xq28). Наиболее частая X-сцепленная дилатационная кардиомиопатия детского возраста – синдром Барта (ген тафазина – Xq28) [9, 12].

Аутосомно-рецессивные формы преимущественно представлены метаболическими кардиомиопатиями. Митохондриально, по материнской линии, с высоким риском наследуются кардиомиопатии, обусловленные точковыми мутациями генов, локализованных на митохондриальной ДНК (гены транспортных РНК – *MTTL1*, *MTTL2*, *MTTK*, *MTTI*, *MTTG* и др.; гены субъединиц дыхательных комплексов). Заболевания, связанные с делецией митохондриальной ДНК (классический пример – синдром Кернса–Сейра), в родословных встречаются спорадически и не наследуются [14].

Крайне важным направлением следует считать выделение мутаций, ассоциированных с неблагопри-

ятным течением кардиомиопатии, высокой вероятностью внезапной сердечной смерти. К ним относятся мутации в генах *LMNA*, *PLN*, *TPM1*, *TAZ*, *TNNC1*. Наибольший риск имеет мутация в гене *PLN* (белок фосфоламбан – регулятор саркоплазматического кальциевого ретикулума) [14].

Семейные случаи заболевания могут быть связаны с мутациями не только в генах, кодирующих белки кардиомиоцитов, но и в генах, определяющих развитие аутоиммунного воспаления в ответ на антигены, ассоциированные с кардиотропными вирусами, что определяет трансформацию миокардита в дилатационную кардиомиопатию. Так, в экспериментальных моделях было показано, что ответ на иммунизацию миокарда специфическими сердечными антигенами генетически детерминирован. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении для идентификации генов, ответственных за аутоиммунные формы миокардитов [5].

Прогноз. Дилатационная кардиомиопатия является тяжелым заболеванием с прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом. Вместе с тем возможны три варианта течения заболевания: благоприятный, относительно клинической стабилизации, неблагоприятный. Результаты катамнестического наблюдения за больными в течение 1 года демонстрируют крайне широкую вариабельность летальных исходов – от 5,7 до 59%, в среднем 26–30%. При наблюдении за больными в течение 5 лет смертность увеличивается до 35–40%, а за 10-летний период – до 55% [16]. По данным продолжительного наблюдения (10 лет) за детьми в возрасте от 5 мес до 15 лет, благоприятное течение процесса отмечено в 14% случаев, преимущественно у больных раннего возраста, стабилизация процесса – в 21,1%, к плохому прогнозу отнесено 64,8% случаев. В последние годы за счет более широкого внедрения в практику трансплантации выживаемость детей увеличилась [16, 17].

Возраст дебюта заболевания и тяжесть сердечной недостаточности оказывают влияние на прогноз. Установлено, что выраженная сердечная недостаточ-

ность уже в начале болезни ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Кроме того, влияет на прогноз этиология дилатационной кардиомиопатии. В исследовании, проведенном в Новой Зеландии, установлено, что дети с семейной формой имеют худший прогноз по сравнению с идиопатической и миокардитической кардиомиопатиями [16]. В другом исследовании показано, что неблагоприятный прогноз характерен для дилатационной кардиомиопатии, возникающей на фоне прогрессирующей мышечной дистрофии, и при идиопатической форме. Наилучший прогноз характерен для детей с миокардитом [17].

Большое значение имеет выделение неблагоприятных факторов прогноза — главным фактором служит снижение систолической функции сердца. Снижение фракции выброса левого желудочка менее 0,30 является основным эхокардиографическим прогностически неблагоприятным маркером по данным большинства исследований; также имеет значение выраженная митральная и трикуспидальная недостаточность, легочная гипертензия. К электрокардиологическим маркерам неблагоприятного прогноза при дилатационной кардиомиопатии следует относить блокаду ветвей левой ножки пучка Гиса, наличие глубокого и широкого зубца Q, перегрузку предсердий, желудочковые нарушения сердечного ритма, ишемические изменения процесса реполяризации [17].

Необходимы дальнейшие исследования по оценке роли фиброзных изменений в миокарде по данным магнитно-резонансной томографии с гадолинием в прогнозе течения дилатационной кардиомиопатии. Так, фиброзные изменения в средней части миокардиальной стенки выявляются у половины взрослых пациентов с дилатационной кардиомиопатией, чаще при постмиокардитической форме. Примечательно, что отсутствие фиброза ассоциируется с возможностью обратного ремоделирования миокарда, улучшением клинического статуса. Следует учитывать, что фиброзные изменения — это морфологический субстрат для возникновения нарушений сердечного ритма [18]. Необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения роли фиброзных изменений в миокарде и прогноза заболевания у детей.

Определенную помощь в уточнении неблагоприятного прогноза дилатационной кардиомиопатии оказывают биохимические маркеры, такие как уровень натрийуретического пептида и чувствительного тропонина. Установлено, что повышение в крови уровня чувствительного тропонина является независимым предиктором неблагоприятного прогноза у взрослых пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Повышенная концентрация высокочувствительного тропонина сTnT (>0,01 нг/мл, наиболее значим уровень >0,03 нг/мл) ассоциируется с сердечными событиями (госпитализация вследствие декомпенсации сердечной недостаточности, внезапная сердечная смерть, смерть от декомпенсирован-

ной сердечной недостаточности). Увеличение уровня сердечного тропонина отражает продолжающийся процесс повреждения кардиомиоцитов, что сочетается с клиническим ухудшением [19]. К сожалению, в педиатрической практике подобные исследования до настоящего времени отсутствуют. Другой марке неблагоприятного течения болезни — это уровень натрийуретического пептида. В исследовании, проведенном у детей раннего возраста (до 2 лет) с дилатационной кардиомиопатией, было установлено, что показатель натрийуретического пептида более 140 пг/мл служит предиктором неблагоприятного течения заболевания [20].

Внезапная сердечная смерть. Частота внезапной смерти у взрослых больных с дилатационной кардиомиопатией колеблется от 18 до 23%. Частота внезапной смерти у детей с этим заболеванием ниже — от 1,5 до 4%, в большинстве случаев причина летального исхода — аритмии. Нарушения сердечного ритма носят как брадикардический (атриовентрикулярная блокада), так и тахикардический характер (неустойчивая желудочковая тахикардия). К факторам риска внезапной смерти относятся полиморфные желудочковые экстрасистолы, особенно ранние и/или спаренные, неустойчивая желудочковая тахикардия. Вместе с тем нарушения сердечного ритма не являются независимым фактором риска внезапной смерти, так как они тесно сопряжены с левожелудочковой дисфункцией. В случае внезапной смерти отмечена высокая частота фибрилляции желудочков, ее появлению способствует резкое нарушение насосной функции истощившего свои возможности левого желудочка и повышение давления в его полости [21]. Нарушения проведения (атриовентрикулярная блокада, синдром слабости синусового узла, полная блокада левой ножки пучка Гиса) также служат фактором риска возникновения внезапной сердечной смерти, чаще они встречаются при дилатационной кардиомиопатии, обусловленной мутацией в гене ламина [13].

Важным фактором, увеличивающим риск внезапной сердечной смерти, считается миокардиальный фиброз, как субстрат для возникновения желудочковых аритмий. Установлено, что фиброз более чем в 30% случаев ассоциируется с высоким риском внезапной сердечной смерти [18].

Для определения риска внезапной сердечной смерти важны данные генетических исследований. Выявлены мутации, повышающие риск жизнеугрожающих нарушений ритма. К ним относятся мутации в генах фосфоламбана *PLN* (наиболее высокий риск), ламина *LAMA4*, альфа-тропомиозина 1 (*TPM1*), медленного тропонина C (*TNNC1*) [14].

Лечение. Основным направлением в лечении детей с дилатационной кардиомиопатией является коррекция сердечной недостаточности. Результаты крупных многоцентровых рандомизированных плацебо контролируемых исследований убедительно

продемонстрировали, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при лечении хронической сердечной недостаточности у взрослых пациентов значительно снижает смертность, частоту госпитализаций, повышает качество жизни. Данные, полученные в ходе этих исследований, были экстраполированы на детскую популяцию. Согласно рекомендациям по лечению хронической сердечной недостаточности в педиатрической практике, назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента относится к первому классу показаний для лечения симптомной сердечной недостаточности, при этом лечение начинается с низкой дозы с постепенным титрованием до максимально переносимой. При асимптомной сердечной недостаточности (стадия В) показания к назначению этих препаратов относятся к IIа классу [22, 23]. Отмечено позитивное влияние капотена и эналаприла на фракцию выброса левого желудочка. Вместе с тем рандомизированные контролируемые исследования по применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у детей с дилатационной кардиомиопатией отсутствуют.

В многочисленных рандомизированных исследованиях, проведенных у взрослых пациентов, было продемонстрировано, что β -блокаторы улучшают функцию сердца, снижают прямой токсический эффект норадреналина, уменьшают частоту сердечных сокращений, удлиняя при этом диастолу, оказывают антиаритмическое действие. Наиболее часто для лечения сердечной недостаточности у больных с дилатационной кардиомиопатией применяется карведилол; препарат относится к адrenoблокаторам третьего поколения, он действует на β - и α_1 -адренорецепторы. Карведилол снижает преднагрузку на сердце, тормозит нейрогормональную вазоконстрикторную активацию, оказывает длительное антигипертензивное и антиангинальное действие, не имеет собственной симпатомиметической активности, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, обладает антиоксидантными свойствами, что обеспечивает его максимальный кардиопротективный эффект.

В настоящее время проведены рандомизированные исследования по изучению эффективности и безопасности применения карведилола для лечения детей с дилатационной кардиомиопатией. Установлено, что препарат способствует увеличению фракции выброса, повышению функционального класса сердечной недостаточности [24, 25]. Даже у детей с дилатационной кардиомиопатией с крайне низкой фракцией выброса (менее 30%) и IV функциональным классом сердечной недостаточности достигнуто улучшение сократимости миокарда и функционального состояния, что позволяет снять пациентов с листа ожидания на трансплантацию сердца [25]. Исследования последнего времени показали влияние генетического полиморфизма α - и β -адренорецепторов на эффективность карведилола. Препарат

более эффективен у детей при полиморфизме $\alpha 2cdel322-325$ $\alpha 2$ -адренорецепторов и при варианте $\beta 1Arg389$ и $\beta 2Arg16$ β -адренорецепторов [26].

Диуретики остаются необходимым компонентом лечения сердечной недостаточности при дилатационной кардиомиопатии. Диуретики следует назначать в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Доза определяется индивидуально с учетом стадии сердечной недостаточности. В настоящее время более широко используются минералокортикоиды (спиронолактон). Учитывая опыт их назначения взрослым, препараты следует применять и для лечения детей (I класс показаний) [22]. Дигоксин может использоваться в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и β -блокаторами при сохраняющейся низкой фракции выброса; при этом применяют низкие дозы препарата (концентрация в крови 0,5–0,9 нг/мл), класс показаний IIа [22, 23].

Наибольшие дискуссии вызывает применение иммуносупрессивной терапии для лечения воспалительной дилатационной кардиомиопатии, а также эффективность иммуномоделирующей терапии на фоне назначения иммуноглобулинов. В ходе двойного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования показана эффективность иммуносупрессии для лечения вируснегативных форм миокардита (комбинация циклоsporина и преднизолона) [27]. В настоящее время использование иммуносупрессивной терапии при доказанном вируснегативном миокардите относится к показаниям IIа класса рекомендаций. Вместе с тем в последних рекомендациях по лечению сердечной недостаточности кортикостероиды не рекомендуются назначать при миокардитах у детей (класс IIб) [22]. Требуются дальнейшие более крупные исследования для доказательства возможности иммуносупрессивной терапии.

Также необходимы исследования эффективности интерферона в лечении энтеровирусопозитивных форм воспалительной дилатационной кардиомиопатии, анализ эффективности высоких доз иммуноглобулинов при цитомегалоопозитивных формах. По данным регистра кардиомиопатий, использование внутривенного иммуноглобулина позитивно действует при аденовирусоположительных миокардитах как на уменьшение воспаления, так и на иррадикацию вируса. В случаях парвовирусного (Parvo B19) миокардита применение иммуноглобулина приводило к клинико-функциональному улучшению, однако персистенция вируса сохранялась. Нуждается в изучении дозозависимость эффекта. Вместе с тем в последних рекомендациях по лечению сердечной недостаточности показания к назначению иммуноглобулинов для лечения миокардитов у детей отнесены только к IIб классу [22].

В связи с неблагоприятным течением дилатационной кардиомиопатии у детей часто происходит

декомпенсация сердечной деятельности. Целью лечения декомпенсированной сердечной недостаточности является достижение клинической стабилизации пациента, восстановление перфузии в жизненно важных органах, нормализация уровня системного артериального давления. Для этой цели используется внутривенное введение инотропных препаратов (милрион и/или добутамин) как первая линия терапии (IIa класс показаний) [22, 28]. В последнее время для лечения декомпенсированной сердечной недостаточности стал применяться левосимендан. Препарат повышает чувствительность сократительных белков к Ca^{2+} путем связывания с тропонином С миокарда в кальциевозависимой фазе, увеличивает силу сердечных сокращений, не влияет на расслабление желудочков, открывает АТФ-чувствительные K^+ -каналы в гладких мышцах сосудов, вызывает расслабление системных и коронарных артерий, улучшает перфузию миокарда. Препарат назначают при неэффективности терапии добутамином, применение левосимендана относится к показаниям IIb класса [22].

Продолжаются поиски новых лекарственных средств для лечения хронической сердечной недостаточности. В последнем рандомизированном мультицентровом исследовании было доказано, что присоединение ивабрадина к стандартной терапии у детей с дилатационной кардиомиопатией улучшает функциональный класс сердечной недостаточности, повышает систолическую функцию [29].

Инвазивные методы лечения. В последние годы обсуждается возможность применения кардиоресинхронизирующей терапии в лечении дилатационной кардиомиопатии. Показаниями являются расширение *QRS* комплекса на фоне полной блокады левой ножки пучка Гиса, снижение фракции выброса менее 35%, неэффективность стандартной терапии сердечной недостаточности в течение 3 мес (класс показаний IIa). Установлено, что данная процедура способствует увеличению фракции выброса и уменьшению функционального класса сердечной недостаточности у 71% взрослых больных с дилатационной кардиомиопатией [30]. В детской практике имеются описания отдельных случаев ресинхронизирующей терапии, однако многоцентровые исследования отсутствуют.

Крайне важная задача — профилактика внезапной сердечной смерти у детей с дилатационной кардиомиопатией путем имплантации кардиовертера-дефибриллятора. В клинических исследованиях, проведенных у взрослых с этим заболеванием, было показано, что имплантация кардиовертера-дефибриллятора увеличивает продолжительность жизни пациентов. В детском возрасте подобных исследований до настоящего времени не проводилось. Однако результаты длительного наблюдения за детьми с дилатационной кардиомиопатией и имплантированными

кардиовертером-дефибриллятором показали, что срабатывание произошло у 52% пациентов, при этом не отмечалось значимого снижения систолической функции [31]. Вместе с тем снижение систолической функции не является основным фактором отбора пациентов для имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Необходимо дальнейшее изучение показаний для этой операции на основании рандомизированных мультицентровых исследований.

Трансплантация сердца. Рефрактерность сердечной недостаточности к стандартной комбинированной терапии, резкое снижение фракции выброса менее 20%, 4-й функциональный класс сердечной недостаточности — показание к трансплантации сердца. Первая успешная ортотопическая трансплантация ребенку была проведена в 1984 г. В Европе выполнено 500 трансплантаций сердца пациентам в возрасте до 17 лет. Дилатационная кардиомиопатия составляет 50% в структуре причин трансплантации сердца в педиатрической практике. Выживаемость за 1 год составляет 93%, за 5 лет — 60%, за 10 лет — 42%. Основными проблемами при трансплантации сердца на первом году считаются недостаточная гистосовместимость и отторжение трансплантата, через 3—10 лет — появление опухолей, через 10 лет — опухоли, дислипидемии, атеросклероз. Также возможно возникновение постреплантационной кардиомиопатии. При трансплантации сердца детям раннего возраста через 10—15 лет возникает проблема ретрансплантации, что менее эффективно [28, 32]. Наиболее часто трансплантацию сердца проводят детям с семейной формой заболевания. В России осуществить трансплантацию сердца детям невозможно из-за отсутствия законодательной базы.

В настоящее время успехи в исследовании генетических аспектов кардиомиопатий послужили основанием для изучения возможности генной терапии. Еще 20 лет назад генная терапия сердечной недостаточности являлась далекой мечтой. В настоящее время рассматриваются варианты воздействия на генные мутации с целью улучшения систолической функции левого желудочка. Генная терапия дилатационной кардиомиопатии при болезни Дюшенна уже начинает входить в клиническую практику. Продолжаются исследования по оценке возможности использования стволовых клеток, предполагается, что последние могут вызвать эндогенную репарацию кардиомиоцитов [32].

Заключение

Дилатационная кардиомиопатия относится к наиболее тяжелым заболеваниям миокарда, характеризуется крайне высокой инвалидностью и смертностью. Этиология заболевания крайне широка и связана как с перенесенным миокардитом, так и с метаболическими нарушениями, нервно-мышечной патологией. К сожалению, истинная причина заболевания устанавливается только в 40—50% случаев.

В последние годы достигнут значительный прогресс в диагностике метаболических форм дилатационной кардиомиопатии на основании внедрения новых методов лабораторной диагностики. Ранняя диагностика метаболических причин развития заболевания позволяет своевременно назначить патогенетическое лечение и улучшить прогноз. Кроме того, имеются успехи в изучении генетической природы кардиомиопатии. Определено большое количество генов (более 30), кодирующих белки различных структур миокарда, дефекты которых ведут к дилатационной кардиомиопатии. Показана широкая вариабельность типов наследования заболевания. Можно надеяться, что снижение стоимости генетического тестирования будет способствовать более широкому его внедрению в клиническую практику.

Необходим поиск новых предикторов неблагоприятного течения заболевания, в этом плане большое значение имеют генетические маркеры. Важен дальнейший поиск новых методов диагностики постмиокардитической кардиомиопатии, уточнение эффективности противовоспалительной терапии в рамках многоцентровых исследований. Важен поиск новых лекарственных препаратов в лечении дилатационной кардиомиопатии. Наконец, необходимо более широкое внедрение в практику хирургических методов лечения: имплантации кардиовертера-дефибриллятора для профилактики внезапной сердечной смерти; определение показаний для проведения ресинхронизирующей терапии; решение вопроса о трансплантации сердца в детском возрасте на законодательном уровне.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G., Antzelevitch C., Corrado D., Arnett D. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807–1816. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287
2. Lipshultz S.E., Cochran T.R., Briston D.A., Brown S.R., Sambatakos P.J., Miller T.L. et al. Pediatric cardiomyopathies: causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies. *Future Cardiol* 2013; 9: 817–848. DOI: 10.2217/fca.13.66
3. Wilkinson J., Landy D., Colan S., Towbin J., Sleeper L.A., Orav E.J. et al. The Pediatric Cardiomyopathy Registry and Heart Failure: Key Results from the First 15 Years. *Heart Fail Clin* 2010; 6(4): 401–413. DOI: 10.1016/j.hfc.2010.05.002
4. Schultz M., Hilliard A.A., Cooper L.D., Rihals C. Diagnosis and Treatment of Viral Myocarditis *Mayo Clin Proc* 2009; 84(11): 1001–1009. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)60670-8
5. Caforio A.L., Vinci A., Iliceto S. Anti-heart autoantibodies in familial dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity* 2008; 41(6): 462–469. DOI: 10.1080/08916930802031546
6. Kindel S.J., Miller E.M., Gupta R., Cripe L.H., Hinton R.B., Spicer R.L. et al. Pediatric cardiomyopathy: importance of genetic and metabolic evaluation. *J Card Fail* 2012; 18: 396–403. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.01.017
7. Byers S., Ficicioglu C. Infant with cardiomyopathy: When to suspect inborn errors of metabolism? *World J Cardiol* 2014; 26; 6(11): 1149–1155. DOI: 10.1080/08916930802031546
8. Леонтьева И.В., Николаева Е.А. Митохондриальные кардиомиопатии. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61(3): 22–30. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-22-30 [Leont'eva I.V., Nikolaeva E.A. Mitochondrial cardiomyopathies. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2016; 61(3): 22–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-22-30> (in Russ)]
9. Steward C.G., Newbury-Ecob R.A., Hastings R., Steward C.G., Newbury-Ecob R.A., Hastings R. et al. Barth syndrome: an X-linked cause of fetal cardiomyopathy and stillbirth. *Prenat Diagn* 2010; 30: 970–976. DOI: 10.1002/pd.2599
10. Леонтьева И.В., Николаева Е.А. Кардиомиопатии при врожденных нарушениях метаболизма у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61(2): 17–27. DOI: <http://10.21508/1027-4065-2016-61-2-17-27> [Leont'eva I.V., Nikolaeva E.A. Mitochondrial cardiomyopathies. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2016; 61(2): 17–27. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-2-17-27 (in Russ)]
11. Wicks E.C., Elliott P.M. Genetics and metabolic cardiomyopathies. *Herz* 2012; 37: 598–610. DOI: 10.1007/s00059-012-3659-0
12. Diegoli M., Grasso M., Favalli V., Serio A., Gambarin F., Klersy C. et al. Diagnostic work-up and risk stratification in X-linked dilated cardiomyopathies caused by dystrophin defects. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 925–34. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.072
13. Hershberger R., Siegfried M. Update 2011: Clinical and Genetic Issues in Familial Dilated Cardiomyopathy. *JACC* 2011; 57(16): 1641–1649. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.015
14. Baars H.F. van der Smagt J.J., Doevendans P.A. *Clinical Cardiogenetics*. London: Springer, 2011. DOI: 10.1007/978-1-84996-471-5_4.
15. Arbustini E., Narula N., Tavazzi L., Serio A., Grasso M., Favalli V. et al. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(3): 304–318. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.027
16. Alexander P.M., Daubeney P.E., Nugent A.W., Lee K.J., Turner C., Colan S.D. et al. Long-term outcomes of dilated cardiomyopathy diagnosed during childhood: results from a national population-based study of childhood cardiomyopathy. *Circulation* 2013; 128: 2039–2046. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002767
17. Alvarez J.A., Orav E.J., Wilkinson J.D., Fleming L.E., Lee David J., Sleeper L.A. Competing risks for death and cardiac transplantation in children with dilated cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry. *Circulation* 2011; 124(7): 814–823. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.973826
18. Latus H., Gummel K., Klinge K., Moysich A., Khalil M., Mazhari N. et al. Focal myocardial fibrosis assessed by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in children and adolescents with dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17: 34. DOI: 10.1186/s12968-015-0142-0
19. Baba Y., Kubo T., Yamanaka S., Hirota T., Tanioka K., Yamasaki N. et al. Clinical Significance of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Int Heart J* 2015; 56(3): 309–313. DOI: 10.1536/ihj.14-335

20. Auerbach S.R., Richmond M.E., Lamour J.M., Blume E.D., Addonizio L.J., Shaddy R.E. et al. BNP levels predict outcome in pediatric heart failure patients post hoc analysis of the pediatric carvedilol trial. *Circ Heart Fail* 2010; 3(5): 606–611. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.906875
21. Halliday B.P., Cleland J.G., Goldberger J.J., Prasad S.K. Personalizing Risk Stratification for Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: The Past, Present, and Future. *Circulation* 2017; 136(2): 215–231. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027
22. Kirk R., Dipchand A.I., Rosenthal D.N., Addonizio L., Burch M., Chrisant M., Dubin A. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33(9): 888–909. DOI: 10.1016/j.healun.2014.06.002
23. Kantor P.F., Lougheed J., Dancea A., McGillion M., Barsbos N., Chan C. et al. Presentation, Diagnosis, and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society Guidelines Canadian Journal of Cardiology 2013;29: 1535–1555. *Canad J Cardiol* 2013; 29(12): 1535–1552. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.08.008
24. Shaddy R.E., Boucek M.M., Hsu D.T., Boucek R.J., Mahony L., Ross R.D. et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1171. DOI: 10.1001/jama.298.10.1171
25. Azeka E., Franchini Ramires J.A., Valler C., Alcides Bocchi E. Delisting of infants and children from the heart transplantation waiting list after carvedilol treatment. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(11): 2034–2038.
26. Reddy S., Fung A., Manlhiot C., Tierney E.S., Chung W.K., Blume E., Kaufman B.D. et al. Adrenergic receptor genotype influences heart failure severity and β -blocker response in children with dilated cardiomyopathy. *Pediatr Res* 2015; 77(2): 363–369. DOI: 10.1038
27. Frustaci A., Chimenti C. Immunosuppressive therapy in myocarditis. *Circ J* 2015; 79(1): 4–7. DOI: 10.1253/circ
28. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
29. Bonnet D., Berger F., Jokinen E., Kantor P.F., Daubeney P.E.F. Ivabradine in children with dilated cardiomyopathy and symptomatic chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(10): 1262–1272. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.725
30. Wang N.C., Singh M., Adelstein E.C., Jain S.K., Mendenhall G.S., Shalaby A.A., Voigt A.H., Saba S. New-onset left bundle branch block-associated idiopathic nonischemic cardiomyopathy and left ventricular ejection fraction response to guideline-directed therapies: The NEOLITH study. *Heart Rhythm* 2016; 13(4): 933–942. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.12.020
31. González -Torrecilla E., Arenal A., Atienza F., Datino T., Bravo L., Ruiz P. et al. Current Indications for Implantable Cardioverter Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathies and Channelopathies. *Rev Recent Clin Trials* 2015; 10(2): 111.
32. Braunwald E.B. The Management of Heart Failure: The Past, the Present, and the Future. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 58–62. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.752162

Поступила 08.02.18

Received on 2018.02.08

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.