

СИСТЕМАТИЗАЦИЯ В КАРДИОЛОГИИ

НЕКОРОНАРОГЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МИОКАРДА И ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ

Палеев Н.Р.*, Палеев Ф.Н.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

В 2006 г. была опубликована предложенная Американской ассоциацией сердца (ААС) классификация кардиомиопатий (КМП), в которой заболевания сердечной мышцы делятся на первичные и вторичные [1]. К первичным отнесены те, при которых поражается только (или преимущественно) миокард. При вторичных КМП сердце поражается вместе с другими органами, вовлеченными в системное (полиорганное) заболевание. Эта группа включает инфильтративные, эндокринные, аутоиммунные, токсические и многие другие заболевания с известной этиологией. Из числа КМП исключен ряд заболеваний миокарда ясной природы, в том числе ИБС, клапанные пороки сердца.

Достоинством классификации ААС, в сравнении с классификацией КМП Всемирной организации здравоохранения 1996 г., является введение нового понятия «ионных каналопатий», объединяющего заболевания, предрасполагающие к развитию желудочковых тахикардий вследствие мутации генов, ответственных за функционирование калиевых, натриевых, кальциевых трансмембранных каналов.

Авторы классификации ААС считают, что в настоящее время понятия «кардиомиопатия» и «поражение миокарда неясного генеза», или «идиопатические поражения миокарда» несовместимы. Это заключение экспертов ААС совершенно неприемлемо, так как: 1) генез многих заболеваний миокарда все еще остается неясным; 2) объединение термином «КМП» поражений сердца известной и неизвестной этиологии неправомерно, так как превращает «классификацию» в перечень болезней.

Немного истории. На существование так называемых идиопатических («идиопатический» – первичный, самостоятельный, без внешней причины, неизвестного происхождения) болезней сердечной мышцы одним из первых указал L.Krehl в 1891 г.

В 1957 г. W. Brigden [2], а в 1961 г. J.F. Goodwin [3] выступили с предложением термином КМП объединить «заболевания сердечной мышцы, природа которых неизвестна и которые не могут быть отнесены к миокардиту или миокардиодистрофии известной этиологии, не являющиеся следствием ИБС или артериальной гипертензии». Это предложение было одобрено Комитетом экспертов ВОЗ (1969 г.).

Однако в последние 15–20 лет многие зарубежные, а вслед за ними и некоторые отечественные авторы вернулись к расширенному толкованию термина

«КМП». В 1996 г. было опубликовано сообщение Целевой группы ВОЗ об определении и классификации КМП, в котором КМП обозначены как заболевания миокарда, связанные с сердечной дисфункцией.

Дилатационная КМП, по мнению авторов, может быть идиопатической, семейной, вирусной, иммунной, алкогольно-токсической, связанной с распознанными сердечно-сосудистыми заболеваниями. В группу «специфических» КМП авторы включили ишемическую, клапанную, гипертензивную, воспалительную, метаболическую и другие.

Как в классификации ВОЗ, так и в классификации ААС, авторы игнорировали основной признак КМП – неизвестность этиологии.

Исходя из убеждения, что классификация болезней должна строиться с учетом этиологии, патогенеза, морфологии и клиники, мы должны, вместе с тем, выделить группу патологических процессов, происхождение которых в настоящее время остается неизвестным. Это, в большой мере, определяет направление дальнейших клинических, морфологических, иммунных, генетических исследований.

Основываясь на результатах изучения болезней сердечной мышцы выдающихся клиницистов, патологов, морфологов (Г.Ф. Ланг, Р. White, Я.Л. Рапопорт, С.С. Вайль, Д.С. Саркисов, М.И. Теодори, О. Saphir, А.А. Кедров, П.Н. Юренев, Ф.И. Комаров и многие другие), мы продолжили изучение некоронарогенных заболеваний миокарда. В 1978 г. была опубликована первая классификация НЗМ, в которой были представлены миокардиодистрофии (МКД), миокардиты и КМП [4]. За прошедшие 30 лет эта классификация не раз изменялась, дополнялась под влиянием полученных нами и другими авторами новых данных о природе, патогенезе, клинических проявлениях, входящих в эту группу заболеваний.

Последний вариант нашей классификации разработан и опубликован в журнале «Кардиология» [5].

К НЗМ мы отнесли 1) МКД, 2) миокардиты, 3) генетически детерминированные поражения сердечной мышцы, вызванные семейными или спорадическими мутациями генов и 4) КМП – рестриктивные, гипертрофические и дилатационные изменения миокарда неизвестной этиологии (табл. 1).

Если классификация МКД, миокардитов, КМП достаточно полно были представлены в наших предыдущих работах, то введение в классификацию НЗМ третьей группы – генетически детерминированных

Таблица 1

Классификация некоронарогенных заболеваний миокарда (Н.Р. Палеев, Ф.Н. Палеев)

1. МИОКАРДИОДИСТРОФИИ

- Анемические
- Алиментарные
- Авитаминозные
- Эндокринные
- Дисметаболические
- Дисэлектролитные
- Токсические, в том числе алкогольные
- При системных нервно- мышечных заболеваниях
- При физических перенапряжениях
- При вегетативно-сосудистой дистонии
- При закрытых травмах грудной клетки
- Радиационная
- Вибрационная
- При большинстве заболеваний ССС - (ИБС, артериальные гипертонии, пороки сердца, амилоидоз сердца, фиброэластоз и др.)

2. МИОКАРДИТЫ

Этиология	Патогенез
Инфекционно-иммунные Вирусные (вирусы Коксаки, аденовирус, цитомегаловирус, грипп, ЕСНО, СПИД и др.) Инфекционные (дифтерия, скарлатина, туберкулез и др.) При инфекционном эндокардите Спирохетозные (сифилис, лептоспироз, возвратный тиф) Риккетсиозные (сыпной тиф, лихорадка КУ) Паразитарные (токсоплазмоз, болезнь Чагаса, трихинеллез) Грибковые (актиномикоз, кандидоз, аспергиллез и др.)	Инфекционно-иммунные и инфекционные
Лекарственные. Сывороточные. Нутритивные. При системных заболеваниях соединительной ткани. При бронхиальной астме. При синдроме Лайелла. При синдроме Гудласчера. Ожоговые. Трансплантационные	Аутоиммунные
Тиреотоксические Уремические Алкогольные	Токсикоиммунные
Распространенность	
Очаговые	
Диффузные	
Клинические варианты	
Малосимптомный	
Псевдокоронарный	
Декомпенсационный	
Аритмический	
Псевдоклапанный	
Тромбоэмболический	
Смешанный	
Варианты течения миокардита	
Острый миокардит легкого течения	
Острый миокардит тяжелого течения	
Миокардит рецидивирующий	
Хронический миокардит	

3. ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ НЗМ, ВЫЗВАННЫЕ СЕМЕЙНЫМИ ИЛИ СПОРАДИЧЕСКИМИ МУТАЦИЯМИ ГЕНОВ

Рестрикция	Гипертрофия	Дилатация	Аритмии (ионные каналопатии)
Десмин Тропонин I	β-Миозин БССМ Тропонин T и I α-Тропомиозин Тайтин Миозин легких цепей α-Актин α-Миозин тяжелых цепей	Десмин Дистрофин Ламин Тафазин Метавинкулин Тропонин C, T, I Кавеолин α-, β-Саркогликан α-Актин α-Тропомиозин α-, β- Миозин Тайтин	Синдром Бругада Синдром удлиненного QT Синдром укороченного QT Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия Синдром WPW

4. КАРДИОМИОПАТИИ

- Рестриктивная
- Гипертрофическая
- Дилатационная

Этиология	Патогенез
Инфекционно-иммунные Вирусные (вирусы Коксаки, аденовирус, цитомегаловирус, грипп, ЕСНО, СПИД и др.) Инфекционные (дифтерия, скарлатина, туберкулез и др.) При инфекционном эндокардите Спирохетозные (сифилис, лептоспироз, возвратный тиф) Риккетсиозные (сыпной тиф, лихорадка КУ) Паразитарные (токсоплазмоз, болезнь Чагаса, трихинеллез) Грибковые (актиномикоз, кандидоз, аспергиллез и др.)	Инфекционно-иммунные и инфекционные
Лекарственные. Сывороточные. Нутритивные. При системных заболеваниях соединительной ткани. При бронхиальной астме. При синдроме Лайелла. При синдроме Гудпасчера. Ожоговые. Трансплантационные	Аутоиммунные
Тиреотоксические Уремические Алкогольные	Токсикоиммунные
Распространенность Очаговые Диффузные Клинические варианты Малосимптомный Псевдокоронарный Декомпенсационный Аритмический Псевдоклапанный Тромбоземболический Смешанный Варианты течения миокардита Острый миокардит легкого течения Острый миокардит тяжелого течения Миокардит рецидивирующий Хронический миокардит	

поражений сердечной мышцы — явилось результатом экспериментальных и клинических исследований последних лет в области генетики, иммунологии, молекулярной патологии.

К настоящему времени выявлена этиология многих форм рестрикции миокарда: обменно-метаболические расстройства, региональные трофические факторы, эозинофильная инфильтрация и др. В последние 6–7 лет получены данные, свидетельствующие о том, что в семьях-носителях мутаций гена, кодирующего белок промежуточных филаментов — десмин, наряду с различными скелетными миопатиями, наблюдается развитие рестрикции или дилатации.

В 2003 г. J. Mogensen et al. [6] описали в качестве причины развития рестрикции миокарда мутацию гена тропонина I — одного из компонентов комплекса тропонин-тропомиозин. Эта мутация в одной и той же семье приводила к развитию двух различных фенотипов повреждений миокарда — рестриктивного и гипертрофического.

Не менее значимы успехи и в изучении генетических причин развития дилатации сердечной мышцы. В 1993 г. F. Muntoni et al. [7] и J. Towbin et al. [8] доказали, что ДКМП вызвана дефектом гена дистрофина и нарушением его синтеза в КМЦ. Наряду с миокардом, дистрофин синтезируется в скелетных мышцах и нервной ткани; это объясняет, почему ряд генетически детерминированных нейромышечных заболеваний так хорошо известен в педиатрической и неврологической практике. В 2002 г. G. Frisso et al. [9] опубликовали работу, из которой следует, что дилатация миокарда, вызванная поражением начальной части гена дистрофина, состоящего из 79 экзонов (самый длинный в геноме человека), протекает тяжелее, чем при мутации его центральной части.

На протяжении многих лет велась дискуссия о этиопатогенетической связи ДКМП и вирусного миокардита. Благодаря работам F. Cetta и V. Michels [10], A. Saforio et al. [11], Y. Magnusson et al. [12], Ф.Н. Палеева, С.В. Сучкова, Н.П. Саниной, Г.В. Порядина с сотр. [13, 14, 15] и других исследователей сейчас можно считать установленным сходство многих патогенетических механизмов повреждения сердечной мышцы при вирусно-иммунных миокардитах и ДКМП.

Одна из особенностей вирусной инфекции состоит в характере ее размножения. Будучи образованными из молекул рибонуклеиновой или дезоксирибонуклеиновой кислот, они обладают способностью воспроизводить себе подобных путем репликации,

т.е. построения новых материалов клетки, в которой вирус паразитирует. Обеспечивает проникновение вируса в клетку протеиназа А, которая входит в состав энтеровирусов. Под действием протеиназы А возникает протеолиз дистрофина, что, в свою очередь, приводит к нарушению его функции и потере структурной связи саркомер-мембрана-межклеточное вещество.

Таким образом, вирусная инфекция может стать причиной развития двух заболеваний сердечной мышцы — инфекционно-иммунного миокардита и ДКМП.

Многолика патология, вызываемая дефектом гена десмина — цитоскелетного белка, образующего в мышечных клетках сеть, связывающую миофибриллы друг с другом, с другими органеллами, с ядерной и наружной мембранами. Дефект гена десмина может проявляться ДКМП, РКМП в сочетании со скелетной миопатией или, реже, в виде изолированных КМП.

В 1999 г. S. Daehmlow et al. [16] установили причину развития мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса, одним из частых симптомов которой является дилатация миокарда с нарушениями ритма. Причиной этого заболевания оказалась мутация гена ламина. Ламины, располагаясь внутри ядра, образуют плотный многомерный матрикс, связанный с внутренней поверхностью ядерной мембраны и обеспечивающей структурную целостность ядра.

Установлено, что дилатация миокарда является одним из симптомов синдрома Барта, возникающего вследствие мутации гена таффазина, развивается при мутации гена метавинкулина — белка, экспрессия которого происходит в сердечной и гладкой мускулатуре. Дилатация миокарда может быть следствием семейной или спорадической мутации генов тропонина С, Т и I, кавеолина, α - и β -саркогликана, α -актина, α -тропомиозина, α - и β -миозина, тайтина.

В эту группу генетически детерминированных НЗМ мы включили и аритмии, в классификации ААС названные трансмембранными каналопатиями: синдром Бругада, синдром удлиненного QT, синдром укороченного QT, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, синдром WPW.

Заключает классификацию раздел «КМП», причина развития которых все еще остается не изученной. Из этого следует, что, несмотря на существенное сокращение числа КМП, этот термин все еще имеет все основания для использования его в научной и практической кардиологии.

Литература

1. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. // *Circulation*, 2006, 113 (14): 1807-1816.
2. Brigiden W. Uncommon myocardial diseases; the non-coronary cardiomyopathies // *Lancet* 1957;273:1179-1184.
3. Goodwin J.F., Gordon H., Hollman A., Bishop M.B. Clinical aspects of cardiomyopathy // *Br Med J* 1961;1:69-79.
4. Палеев Н.Р. и др. Классификация некоронарогенных повреждений миокарда // *Кардиология*, 1978, №5, с. 14-20.
5. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Классификация некоронарогенных заболеваний миокарда // *Кардиология*, 2008, №9, с. 53-58.
6. Mogensen J., Kubo T., Dugue M. et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations // *J Clin Invest* 2003; 111:209-216.
7. Muntoni F., Cau M., Ganau A. et al. Brief report: deletion of the dystrophin muscle-promoter region associated with X-linked dilated cardiomyopathy // *N Engl J Med* 1993;329:921-925.
8. Towbin J.A., Hejtmancik J.F., Brink P. et al. X-linked dilated cardiomyopathy. Molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus // *Circulation* 1993;87:1854-1865.
9. Frisso G., Sampaolo S., Pastore L. et al. Novel deletion at the M and P promoters of the human dystrophin gene associated with a Duchenne muscular dystrophy // *Neuromuscul Disord* 2002;12:494-497.
10. Cetta F., Michels V.V. The natural history and spectrum of idiopathic dilated X-linked dilated cardiomyopathy, including HIV and peripartum X-linked dilated cardiomyopathy // *Curr Opin Cardiol* 1995;10:332-338
11. Saforio A.L., McKenna W.J. Dilated cardiomyopathy: chronic viral infection or autoimmune disease? A critical view of the viral and the autoimmune hypotheses // *Indian Heart J* 1990;42:399-402.
12. Magnusson Y., Marullo S., Hoyer S. et al. Mapping of a functional autoimmune epitope on the beta 1-adrenergic receptor in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *J Clin Invest* 1990;86:1658-1663.
13. Палеев Н.Р., Санина Н.П., Палеев Ф.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность, обусловленная некоронарогенными заболеваниями миокарда, и ее рациональная терапия // *Альманах клин мед* 1998;1:299-309.
14. Палеев Ф.Н. Патогенез аутоиммунного миокардита – механизмы повреждения и защиты. Дисс. докт. мед. наук, 2004.
15. Порядин Г.В., Казимирский А.Н., Палеев Ф.Н. и др. Изменения экспрессии активационных маркеров лимфоцитами больных инфекционно-аллергическим миокардитом в динамике заболевания // *Бюлл эксперим биол и мед* 1999;127:86-88.
16. Daehmlow S., Erdmann J., Knueppel T. Novel mutations in sarcomeric protein genes in dilated cardiomyopathy // *Biochem Biophys Res Commun* 2002;298:116-120.

Поступила 30/03-2009

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (495) 681-03-03

[Палеев Н.Р. (*контактное лицо) – академик РАМН, профессор, руководитель отделения кардиопульмонологии, Палеев Ф.Н. – ст. научн. сотр., кафедра пульмонологии ММА им. И.М. Сеченова].