

СРЕДНЕЖЕЛУДОЧКОВАЯ ФОРМА ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА И СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Комиссарова С.М., Захарова Е.Ю., Севрук Т.В., Устинова И.Б.,
Мельникова О.П., Липова О.М., Ильина Т.В., Одинцов В.О., Шкет А.П.

*ГУ Республиканский научно-практический центр
«Кардиология», Минск*

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – генетически детерминированное заболевание, которое характеризуется асимметричной гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) без признаков другой кардиальной патологии или системных заболеваний, ответственных за развитие гипертрофии ЛЖ [1]. ГКМП является одной из наиболее частых некоронарогенных кардиомиопатией и встречается с частотой 0,2% (1:500) в общей популяции [2]. Особенностью ГКМП является ее генетическая и фенотипическая гетерогенность. Известны более 20 генов, кодирующих три функционального класса белков, мутации в которых могут привести к заболеванию: белки миофиламентов, Z-дисков и белки, вовлеченные в сигнальный путь регуляции кальция. Фенотипические проявления заболевания могут существенно различаться даже в рамках одной семьи. Речь идет, прежде всего, о внутрисердечной анатомии (локализация гипертрофии межжелудочковой перегородки, патология митрального клапана и подклапанного аппарата, распространение гипертрофии на свободную стенку и верхушку левого желудочка, вовлечение правого желудочка) и нарушениях внутрисердечной гемодинамики (обструкция в выходном тракте ЛЖ или в среднежелудочковом пространстве полости ЛЖ, передне-систолическое смещение створок митрального клапана, выраженность митральной недостаточности, характер и выраженность диастолической дисфункции ЛЖ).

Несмотря на интенсивное обсуждение этой проблемы и разработку Международных рекомендаций (ACC/ ESC, 2003; ACCF/ АНА, 2011; ESC 2014) по диагностике и лечению ГКМП, отсутствуют убедительные класси-

фикации с описанием различных форм заболевания и протоколы их лечения . В то время как клинические проявления ГКМП с наиболее выраженной гипертрофией в базальном отделе МЖП и обструкцией выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ) хорошо известны, клинические проявления и течение заболевания с обструкцией среднежелудочковой области до конца не ясны, так как их описания получены из единичных случаев или небольшой когорты пациентов [3]. Не менее 90% пациентов с ГКМП имеют признаки гипертрофии септального отдела межжелудочковой перегородки. Обструкция средней части полости ЛЖ развивается примерно у 10% пациентов с ГКМП [4]. В 25% случаев у пациентов с обструкцией средней части полости ЛЖ выявляют апикальную аневризму, которая в некоторых исследованиях ассоциирована с более высокой сердечно-сосудистой смертностью [5].

Мы проанализировали распространенность, клинические проявления и стратегии лечения пациентов со среднежелудочковой формой заболевания в когорте пациентов с ГКМП, которые длительно наблюдаются в РНПЦ «Кардиология».

Материал и методы. Исследуемая когорта состояла из 349 пациентов возраста от 17 лет до 70 лет (216 мужчин и 133 женщин, медиана возраста 46 лет), которые обследовались и наблюдались с октября 2007 по декабрь 2015 г. в РНПЦ «Кардиология».

Структурные и гемодинамические параметры сердца исследовали методом ЭхоКГ на аппарате IE-33 фирмы PHILIPS и на ультразвуковой системе экспертного класса Vivid 7 Dimension (General Electric, США). Определяли толщину миокарда межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), конечный систолический и диастолический размер (КСР и КДР) ЛЖ, размер левого предсердия (ЛП), наличие обструкции выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ), величину фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Состояние диастолической функции ЛЖ определяли с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока и тканевого доплеровского исследования диастолического подъема

основания ЛЖ. Определяли максимальные скорости раннего диастолического наполнения (E) и наполнения в систолу предсердий (A) и их соотношение (E/A), максимальную скорость диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу в латеральном отделах митрального кольца (Emlat), а также и соотношение E/Emlat.

Для оценки локализации и выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ применяли расширенный протокол исследования с использованием диагностической методики, разработанной В.І. Maron [6], основанной на измерении сегментов миокарда на уровне базального отдела, среднего сегмента и верхушки ЛЖ. В рамках стандартного протокола исследование проводилось из парастернального доступа по короткой оси с измерением толщины переднего и заднего сегментов переднеперегородочной области, а также переднебоковой и задней стенки ЛЖ.

Исследования МРТ сердца проводились на магнитно-резонансном томографе Magnetom Aera 1,5 T (Siemens, Германия) с использованием катушек Body 18 и электрокардиографической синхронизацией.

Результаты и обсуждение. Среднежелудочковая обструкция (СЖО) была диагностирована у 33 из 349 пациентов с ГКМП (9,5%). Среди 33 пациентов с СЖО у 16 пациентов (48,5%) было выявлено сочетание обструкции ВТЛЖ с обструкцией средней части полости ЛЖ, у 3 (9%) - распространение гипертрофии на верхушку ЛЖ с развитием апикальной аневризмы. Клиническая характеристика пациентов, разделенных на 3 группы в зависимости от характера обструкции, представлена в табл.1: I группа - без обструкции ВТЛЖ (ГКМП, n=189); II группа - с обструкцией ВТЛЖ (ОГКМП, n=123) и III группа – с обструкцией средней части полости ЛЖ (СЖО, n= 33).

Таблица 1 - Исходные клинические показатели у пациентов с ГКМП

Характеристика	ГКМП, n=189	ОГКМП, n=123	СЖО, n=33	p
Возраст постановки диагноза, лет	44,7±12,7	45,8±12,0	43,6±14,9	0,650
Пол, муж	112 (59%)	87 (71%)	17 (51%)	0,08

ТМЖП ≥ 30 мм	3 (15%)	1 (1%)	1 (3%)	0,23
ВСС в семейном анамнезе	21 (11%)	12 (10%)	3 (9%)	I-II 0,06 I-III 0,05 II-III 0,84
Наличие синкопальных состояний	24 (13%)	32 (26%)	15 (45%)	I-II 0,05 I-III 0,002 II-III 0,08
Наличие эпизодов НЖТ	22 (11,6%)	26 (21,1%)	15 (45%)	I-II 0,04 I-III 0,04 II-III 0,35
ФК NYHA	88 (50%)	7 (6%)	2 (6%)	I-II 0,0001
I	68(38%)	54 (45%)	14 (46%)	I-III 0,0001
II	18 (10%)	59 (49%)	15 (48%)	II-III 0,43
III	3 (2%)	1 (1%)	1 (3%)	
Наличие ФП	24 (13%)	14 (12%)	3 (9%)	0,68
Наличие апикальной аневризмы	-	-	3 (9%)	<0,0001

Пациенты с обструкцией ВТЛЖ и СЖО по сравнению с пациентами с необструктивной формой ГКМП демонстрировали более выраженные симптомы заболевания: у 49% пациентов с ОГКМП и у 48% пациентов с СЖО выявляли III ФК СН, тогда как у 50% пациентов без обструкции чаще определяли I ФК СН ($p < 0,0001$). Только у пациентов с СЖО (9,1%) диагностирована апикальная аневризма. Среди факторов риска ВСС большая частота синкопальных состояний ($p < 0,002$) и эпизодов НЖТ ($p < 0,04$) выявлена у пациентов с СЖО по сравнению с другими группами пациентов. Исходная ЭхоКГ характеристика пациентов с ГКМП представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Исходная эхокардиографическая характеристика пациентов с ГКМП

Показатели	ГКМП (n=189)	ОГКМП (n=123)	СЖ (n=33)	p
КДР, мм	48,9 \pm 6,27	49,2 \pm 6,21	47,7 \pm 6,71	0,45
КСР, мм	29,9 \pm 5,83	29,6 \pm 9,17	29,2 \pm 9,01	0,21
ФВ ЛЖ, %	63,2 \pm 8,84	64,5 \pm 8,19	65,9 \pm 9,71	0,17
ЛП, мм	42,4 \pm 5,91	44,2 \pm 5,78	43,5 \pm 6,17	I-II 0,007

				I-III 0,31 II-III 0,54
ТМЖП, мм	19,9±3,84	20,8±3,34	21,7±4,55	I-II 0,04 I-III 0,0001 I-II 0,214
ГД ВТЛЖ, ммрт.ст	11,2±8,10	59,8±23,1	45,03±14,4	I-II 0,0001 I-III 0,0001 II-III 0,01
Е/А	1,34±0,57	1,38±0,74	1,26±0,51	0,57
Е/Em	10,0±2,36	12,2±2,96	13,4±3,87	I-II 0,001 I-III 0,0001 II-III 0,06

По данным исходного ЭхоКГ- исследования у пациентов с обструктивной формой ГКМП наличие обструкции ВТЛЖ приводило к более выраженному расширению размера ЛП ($p < 0,007$) и значимому увеличением соотношения Е/Em, отражающего давление наполнения ЛЖ, у пациентов с обструкцией ВТЛЖ и СЖО ($p < 0,0001$).

В качестве примера представляем данные пациента С., 48 лет. Первые симптомы заболевания появились в 18 летнем возрасте (сердцебиения, ощущение перебоев в сердца, синкопальные состояния). В семье заболевание диагностировано у отца, который умер внезапно в возрасте 45 лет. При исходном ЭхоКГ- обследовании (рис.1) у пробанда была выявлена обструктивная форма заболевания с внутрижелудочковой обструкцией (ГД ВЖ 64 мм рт.ст), асимметричная гипертрофия МЖП с максимальной толщиной в области средних отделов левого желудочка (30 мм). При МРТ-исследовании в трехкамерной позиции сердца (рис. 2) отмечали ассиметричную гипертрофию МЖП с максимальной толщиной 36 мм в средней отделе ЛЖ, и обструкцией в средней части ЛЖ. Определено распространение гипертрофии на заднюю и свободную стенки правого желудочка. Выявлена аневризма верхушки ЛЖ.

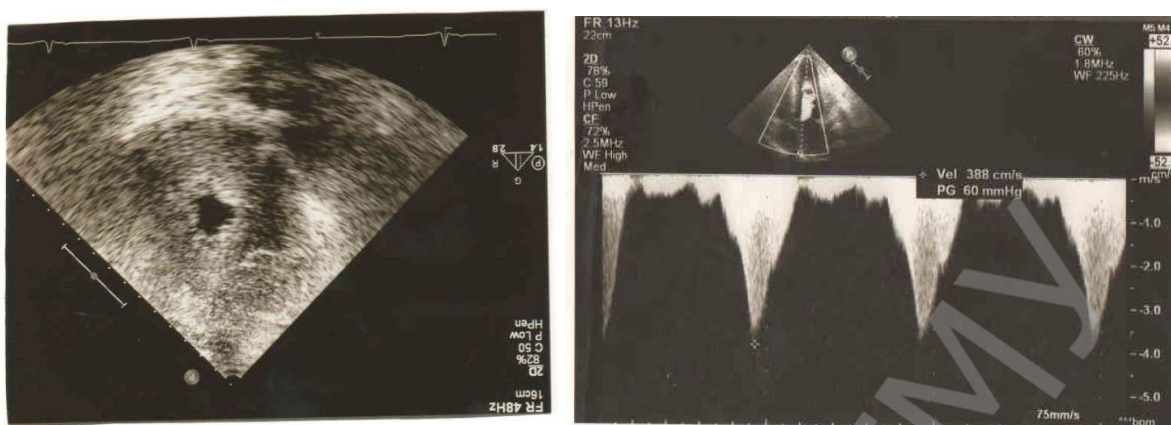


Рисунок 1 - Парастеральная позиция сердца по короткой оси на уровне средних сегментов. Непрерывно-волновая ДП ЭХОКГ. Величина пикового внутрижелудочкового градиента 60 мм рт.ст.

За период наблюдения из всей когорты пациентов с ГКМП у 23 (6,6%) пациентов были зарегистрированы неблагоприятные исходы: ВСС развилась у 8 пациентов, ВСС с успешной реанимацией и имплантацией КД – у 4 пациентов; летальные исходы вследствие прогрессирования ХСН до «конечной» стадии заболевания – у 7 пациентов; ОНМК - у 8 пациентов, в том числе с летальным исходом - у 4 пациентов. В группе пациентов с СЖО фибрилляция желудочков с успешной реанимацией и имплантацией ИКД развились у 2 (6%) пациентов; летальный исход от прогрессирования ХСН до «конечной» стадии у 2 (6%) пациентов.

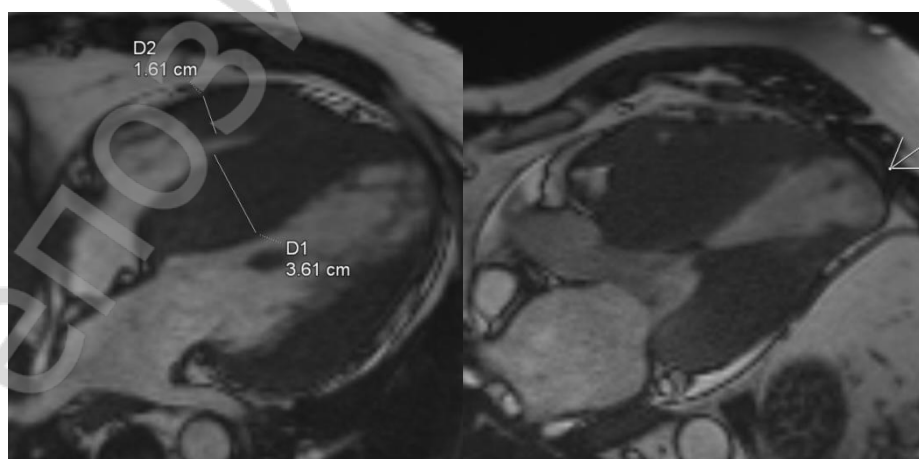


Рисунок 2 - МРТ сердца. Кино-мрт, трехкамерная проекция ЛЖ - гипертрофия миокарда ЛЖ с максимальной толщиной МЖП до 36 мм, гипертрофия миокарда ПЖ. Признаки систолического сужения полости ЛЖ в среднем сегменте. Аневризма верхушки ЛЖ (указана стрелкой)

В течение периода наблюдения пациенты с СЖО получали β - адреноблокаторы (средняя доза бисопролола $7,5 \pm 1,02$ мг/сутки), антагонисты рецепторов ангиотензина II (средняя доза лозартана $75,5 \pm 12,2$ мг/сутки), 54% пациентов применяли спиронолактон (средняя доза $50,5 \pm 8,5$ мг/сутки) и 20% пациентов амиодарон (средняя доза $100,0 \pm 19,8$ мг/сутки). Пациентам, рефрактерным к медикаментозному лечению (6 человек), была выполнена операция расширенной миосептэктомии [7] доступом через корень аорты с резекцией проксимального и среднего отдела МЖП с дальнейшей мобилизацией и иссечением папиллярных мышц при наличии их гипертрофии и анатомических аномалий. Указанная техника позволяет нивелировать среднежелудочковую обструкцию, которая провоцируется, в том числе, нарушением анатомического расположения гипертрофированных папиллярных мышц. У 3 пациентов расширенная миосептэктомия была дополнена протезированием митрального клапана (МК) низкопрофильным механическим протезом доступом через левое предсердие в связи с наличием выраженной митральной недостаточности на фоне аномалий МК и подклапанного аппарата (удлинение створок МК, дисплазия МК, миксоматозная дегенерация МК). Госпитальной летальности не было. Отдаленные результаты, прослеженные до 5 лет после оперативного вмешательства, свидетельствуют о перемещении пациентов из III-IV во II ФК NYHA. Предложенная ремоделирующая операция устраняет внутрижелудочковую обструкцию и увеличивает диастолический объем левого желудочка. Согласно опыту ведущих центров [8] пациентам с наличием СЖО и апикальной аневризмы рекомендуется выполнение ремоделирующей операции через трансапикальный доступ. Необходимы дополнительные исследования для определения эффективности различных техник хирургического вмешательства в данной группе пациентов и разработке терапевтических протоколов лечения.

Литература

1. Maron B.J., Maron M.S.. Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 2013;381:245-255.

2. Elliot P., Anastaskis A., Borger M.A., et al. ESC Guidelines on Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. The Task Force the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;24:1965 -1991.
3. Efthimiadis G.K., Giannakoulas G., Parharidou D.G. et al. Subaortic and midventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy with extreme segmental hypertrophy. *Cardiovasc Ultrasound* 2007;5:12 -18.
4. Efthimiadis G.K., Pagourelis E.D., Parcharidou D. et al. Clinical characteristics and natural history of hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction. *Circ J* 2013;77:2366 -2374.
5. Efthimiadis G.K., Pliacos C., Pagourelis E.D. et al. Hypertrophic cardiomyopathy with midventricular obstruction and apical aneurysm formation in a single family: Case report. *Cardiovasc Ultrasound* 2009;7:26 -32.
6. Maron M.S., Finley J.J., Bos J.M. et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in midventricular. *Circulation* 2008;118:1541-1549.
7. Messer B.J. Extended myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*.1994;58:575 -577.
8. Kunkala M.R., Schaff H.V., Nishimura R.A. et al. Transapical approach to myectomy for midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2013;96:564 -570.