

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПО ДАННЫМ ПЯТИЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Канд. мед. наук С. М. КОМИССАРОВА

THE VARIANTS OF THE COURSE OF PRIMARY HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY ACCORDING TO OBSERVATIONS IN REPUBLIC OF BELARUS

S. M. KOMISSAROVA

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Представлены результаты пятилетнего наблюдения за больными с первичной гипертрофической кардиомиопатией, разработанные диагностические критерии и выделенные варианты течения заболевания для прогнозирования его исходов и выбора лечебной тактики.

Ключевые слова: первичная гипертрофическая кардиомиопатия, эхокардиография, многофакторный дискриминантный анализ.

The findings of a 5-year observation of the patients with primary hypertrophy cardiomyopathy and developed diagnostic criteria are presented. The variants of the course of the disease were distinguished with the purpose to predict its outcomes and choose treatment tactics.

Key words: primary hypertrophic cardiomyopathy, echocardiography, multi-factor discriminant analysis.

По современным представлениям, первичная гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — преимущественно генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся комплексом специфических морфофункциональных изменений и неуклонно прогрессирующим течением с высокой угрозой развития тяжелых жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти. Причиной заболевания являются более 400 описанных мутаций нескольких генов, кодирующих белки сердечного саркомера и некоторые несаркомерные белки, а также митохондриальные ДНК [1]. Описанные при ГКМП генетические дефекты характеризуются высокой популяционной специфичностью, разной степенью пенетрантности, выраженными морфологическими и клиническими проявлениями. К наиболее частым причинам заболевания в странах Западной Европы относят мутации в генах тяжелой цепи бета-миозина и миозинсвязывающего белка С, при этом в каждой популяции вклад различных генов в заболеваемость неодинаков [2]. Тяжесть клинических проявлений зависит от наличия и степени гипертрофии. Симптомы заболевания разнообразны и малоспецифичны, связаны с гемодинамическими нарушениями — диастолическая дисфункция на фоне массивной гипертрофии миокарда левого (ЛЖ) и/или правого желудочка, чаще асимметричного характера за счет утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП), с частым развитием обструктивной выходного тракта ЛЖ (ВТЛЖ), с ишемией миокарда, патологией вегетативной регуляции кровообра-

щения и нарушением электрофизиологических процессов в сердце.

В настоящее время наблюдается повсеместный рост числа зарегистрированных случаев этой патологии как за счет внедрения в практику современных методов диагностики, так и, вероятно, в связи с истинным увеличением числа больных ГКМП [3]. Согласно данным последних исследований, распространенность заболевания в общей популяции более высока, чем считалось ранее, и составляет 0,2% [4]. В Республике Беларусь, как свидетельствуют статистические данные, за период с 2004 по 2008 г. отмечен устойчивый рост частоты ГКМП с 49 случаев в 2004 г. до 353 — в 2008 г. (в 7 раз), а в расчете на 100 000 населения — в 4,7 раза, что обусловлено улучшением диагностических возможностей областных кардиодиспансеров и осведомленностью врачей о данном заболевании (рис. 1).

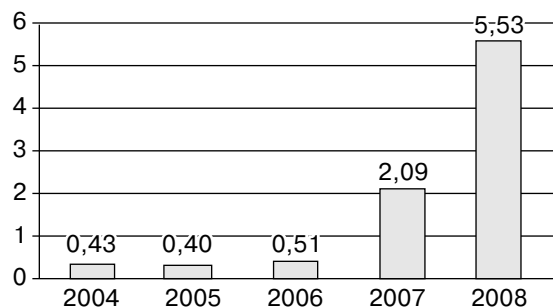


Рис. 1. Частота выявляемости ГКМП на 100 000 населения

За период 2003–2008 гг. в РНПЦ «Кардиология» были обследованы 97 больных с диагнозом ГКМП, установленным согласно критериям Международного комитета экспертов по ГКМП [5] (42 женщины и 55 мужчин в возрасте от 17 до 59 лет, средний возраст $43,5 \pm 6,5$ года). Семейная форма ГКМП была выявлена у 24 (27,5%) взрослых родственников пробандов (13 мужчин и 11 женщин), в 9 случаях с обструктивной и в 15 – с необструктивной формой заболевания.

У 30 (30,9%) больных была установлена обструктивная форма заболевания, средний градиент давления в ВТЛЖ в покое составил $51,5 \pm 23$ мм рт. ст. (от 30 до 98 мм рт. ст.). У 12 (12,3%) пациентов определена латентная форма ГКМП с развитием динамического градиента давления (от 25 до 46 мм рт. ст. в среднем $38 \pm 3,6$ мм рт. ст.) в процессе проведения нагрузочной пробы на велоэргометре с эхокардиографическим контролем. У 49 (50,5%) больных с ГКМП выявлена необструктивная форма заболевания (средний градиент давления в ВТЛЖ $17,8 \pm 1,6$ мм рт. ст.). У 6 человек (6,2%) за период наблюдения была отмечена трансформация ГКМП в «дилатационную» стадию. Пятилетняя выживаемость в обследованной группе составила 98,9%. Основной причиной смерти была ХСН в конечной «дилатационной» стадии (1,1%).

Всем больным был проведен комплекс обследований, включающий генеалогический анализ, физикальное обследование, ЭКГ в 12 отведениях, прекардиальное картирование (ЭКТГ–60), суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), стресс-ЭхоКГ, велоэргометрическая проба (ВЭП), общепринятые лабораторные анализы крови и мочи.

Эхокардиографическое обследование проводилось ультразвуковым сканером «IE-33» фирмы PHILIPS по длинной и короткой осям с использованием датчика S 5-1. Измерялись следующие общепринятые ЭхоКГ-показатели: размер левого предсердия (ЛП), конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ) и конечно-систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ), толщина миокарда межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП) и толщина миокарда задней стенки в диастолу (ТМЗС), размер правого желудочка (РПЖ), градиент давления в выносящем тракте ЛЖ (ГД ВТЛЖ). В связи с тем, что морфологические изменения при ГКМП выявляются не только в базальных отделах МЖП, но и в различных отделах ЛЖ с асимметричным подаортальным и/или среднежелудочковым, и/или верхушечным распределением гипертрофии, часто в сочетании с аномально расположенными и гипертрофированными папиллярными мышцами, создающими динамическую внутрижелудочковую обструкцию, нами был применен расширенный протокол исследования, основанный на измерении толщины миокарда на уровне базального, среднего сегментов и верхушки ЛЖ. В рамках расширенного

эхокардиографического протокола исследование проводилось из парастернального доступа по короткой, длинной осям и из верхушечного доступа (4-камерная, 2-камерная позиции).

Согласно рекомендациям международного экспертного консенсуса по ГКМП (АСС/АНА/ЕСС, 2003) [5], при отсутствии генотипирования основными критериями постановки диагноза ГКМП являлись ЭхоКГ-критерии: наличие асимметричной гипертрофии ЛЖ, характеризующейся сегментарным или диффузным утолщением стенки ЛЖ, сопровождающееся уменьшением полости ЛЖ при отсутствии других кардиологических или системных заболеваний, могущих привести к выраженной гипертрофии ЛЖ; наличие обструкции ВТЛЖ в покое более 30 мм рт. ст. или внутрижелудочковой обструкции на уровне средних отделов ЛЖ; отсутствие признаков обструкции (градиент давления в ВТЛЖ ниже 25 мм рт. ст.). Непостоянными признаками, характерными для обструктивной формы ГКМП, являлись: аномалии папиллярных мышц (гипертрофия и топографические особенности); увеличение размеров створок митрального клапана, изменение геометрии ЛЖ (форма «песочных» часов вследствие сужения выходящего тракта); переднесистолическое движение передней створки митрального клапана и ее соприкосновение с межжелудочковой перегородкой в диастолу (SAM-феномен); систолическое дрожание створок аорты. При необструктивной форме в качестве критериев использовались следующие признаки: наличие преимущественно равномерной концентрической гипертрофии миокарда с увеличением массы сердца без признаков обструкции желудочков, а также без переднесистолического движения створок митрального клапана.

В соответствии с перечисленными выше критериями все обследованные пациенты были разделены на три группы: 1-я группа с обструктивной формой заболевания ($n = 30$), 2-я группа с динамической обструкцией ВТЛЖ ($n = 12$), 3-я группа без обструкции ВТЛЖ ($n = 49$). У 6 (6,1%) больных за период наблюдения была отмечена трансформация гипертрофической кардиомиопатии в дилатационную стадию, одна пациентка с дилатационной стадией ГКМП умерла в возрасте 45 лет. Сравнительная исходная клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из таблицы, у пациентов с обструктивной формой ГКМП отмечалось достоверное ухудшение качества жизни, более высокий ФК ХСН и более частые нарушения сердечного ритма по сравнению с необструктивной формой ГКМП. При оценке ЭхоКГ картины у больных ГКМП с обструкцией ВТЛЖ установлены большие размеры ЛП ($p < 0,05$), более высокие значения ИММ ($p < 0,05$), ИЛС ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами без обструкции. Наличие обструкции ВТЛЖ ассоциировалось с более тяжелой клинической картиной заболевания: одышкой при

Сравнительная характеристика пациентов с ГКМП, включенных в исследование

Показатель	Группы обследованных		
	1-я, $n = 30$	2-я, $n = 12$	3-я, $n = 49$
Возраст, лет	47,8±8,9	45,3 ± 6,5	48,4±8,7
Пол, м/ж	18 / 12	8 / 4	26 / 23
ФК ХСН, I/II/III	4 / 14 / 12	9 / 3 / 0	9 / 20 / 20
Качество жизни, баллы	56±4,9*	48,6±4,2	36±3,2
Ритм: синусовый / мерцательная аритмия / ЖЭ	6 / 8 / 16	8 / 2 / 2	22 / 10 / 17
Данные ЭхоКГ:			
ЛП, мм	50,3±3,8*	42,4±3,4	46,3±3,8
КДР, мм	50,9±6,5	48,6±5,6	44,9±6,5
КСР, мм	32±5,3	26,2±2,1	26±5,3
ТМЖ, мм	24,8±0,38	24,3±0,24	24,0±0,38
ТЗС, мм	13,4±0,45	11,2±0,01	12,4±0,45
ИММ, г/м ²	176±38*	145,9±28	154,5±43,9
ГД в ВТЛЖ, мм рт. ст.	48,9±4,9**	9,23±1,2	17,5±1,5
ФВ ЛЖ, %	62±7,4	82,6±6,99	68±7,4
ИЛС	1,88±0,56*	1,44±0,34	1,32±0,3
Тип наполнения ЛЖ:			
I тип / псевдонормальный / рестриктивный	8 / 12 / 10	6 / 4 / 2	32 / 9 / 8
Степень митральной регургитации: II/III	16 / 14	8 / 4	29 / 20

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – достоверность различий между обструктивной и необструктивной формами ГКМП.

малейшей физической нагрузке, тахикардией, гипотонией, кардиалгией и синкопальными состояниями. Выраженная диастолическая дисфункция (псевдонормального и рестриктивного типов) регистрировалась чаще у больных с обструктивной по сравнению с необструктивной формами ГКМП (36% против 4%, $p < 0,01$). Обструкция ВТЛЖ является сильным, независимым предиктором прогрессирования болезни и развития внезапной смерти (относительный риск по сравнению с необструктивными формами равен 2,0), а также смерти в результате развития острой или ХСН [6].

На основании результатов длительного наблюдения (в среднем 5,2±0,4 года) за больными с ГКМП были разработаны диагностические критерии и выделены варианты неблагоприятного течения заболевания. В зависимости от варианта течения заболевания больные были разделены на три группы: в 1-ю вошли 40 пациентов (средний возраст 48,9±4,2 года) со стабильным и доброкачественным течением заболевания; во 2-ю – 30 (средний возраст 36,5±3,4 года) больных с прогрессированием симптомов заболевания (увеличение градиента давления в ВТЛЖ, ухудшение диастолической функции, усиление одышки, появление отсутствующих ранее синкопальных состояний, жизнеугрожающих нарушений ритма) и в 3-ю группу – 21 больной (средний возраст 47,8±4,5 года) с прогрессированием симптомов

СН, из них 6 человек с трансформацией ГКМП в «дилатационную» стадию.

Для больных с прогрессирующим течением заболевания ($n = 30$) была характерна более выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ (ИММ 266,7±16,7 г/м² против 184,5±14,3 г/м², $p < 0,001$) и уменьшение полости ЛЖ по сравнению с пациентами со стабильным течением заболевания (табл. 2). Толщина миокарда в верхней трети МЖП варьировала от 1,4 до 4,34 см, в средней трети – от 1,0 до 4,80 см, толщина в задней стенке ЛЖ – от 0,9 до 1,52 см. У подавляющего большинства (93%) пациентов с прогрессирующим течением заболевания выявлена обструктивная его форма с наличием высокого систолического градиента давления ВТЛЖ, который колебался от 49 до 120 мм рт. ст. Среднежелудочковый вариант обструкции был обнаружен у 10 из 97 (12,8%) пациентов и сопровождался внутрижелудочковой обструкцией с градиентом давления от 28 до 78 мм рт. ст. Внутрижелудочковая обструкция и выраженная обструкция ВТЛЖ (градиент давления более 50 мм рт. ст.) сопровождалась тяжелой клинической симптоматикой, синкопальными состояниями и высоким риском внезапной смерти.

У большинства пациентов (73,3%) с прогрессирующим течением ГКМП была выявлена выраженная диастолическая дисфункция рестриктивного типа. Об этом свидетельствует достоверное

Таблица 2

Характеристика больных ГКМП с прогрессирующим и стабильным течением заболевания

Показатель	Пациенты	
	со стабильным течением заболевания, $n = 40$	с прогрессирующим течением заболевания, $n = 30$
Возраст, лет	45,3±8,5	46,2±7,8
Пол, м/ж	18 / 15	16 / 13
ФК СН NYHA, средний	1,5±0,6	1,9±0,8
I	18 (23%)	—
II	12 (15%)	18 (23%)*
III	3 (4%)	11 (14%)*
Синкопальные состояния	—	13 (17%)**
ЭхоКГ-данные, мм рт. ст.		
ГД ВТЛЖ	25,8±2,4	53,1±7,2**
ГД ВЖ	5,2±0,45	32,2±3,2**
ЛП, мм	41±5,8	48±4,8*
КДР, мм	44±4,6	41±3,9
ИММ, г/м ²	184,5±14,3	266,7±16,7**
Максимальная толщина стенки, мм	22,0±0,2	24,2±0,28
Е/А	0,86±0,06	2,0±0,21**
DT, мс	178,7±16,7	150,1±16,9*
ВИР, мс	116,5±10,8	70,2±6,8*
Тип ДФ, I / псевдонормальный / рестриктивный	20 / 10 / 3	1 / 3 / 26*

Примечание. ** — $p < 0,01$ — достоверность различий между пациентами с прогрессирующим и стабильным течением заболевания.

Таблица 3

Характеристика больных ГКМП с прогрессированием симптомов СН и стабильным течением заболевания

Показатель	Пациенты	
	со стабильным течением заболевания, $n = 40$	с прогрессированием симптомов СН, $n = 21$
Возраст, лет	45,3±8,5	49,2±4,8
Пол, м/ж	28 / 12	13 / 8
ФК СН NYHA, средний	1,5±0,6	1,9±0,8*
I	18 (23%)	—
II	19 (15%)	5 (5,1%)
III	3 (4%)	16 (21%)*
ЭхоКГ-данные		
ГД ВТЛЖ, мм рт. ст.	25,8±2,4	33,1±8,2*
ЛП, мм	41±5,8	55,3±5,2*
КДР, мм	44±4,6	62,2±5,8*
ИММ, г/м ²	184,5±14,3	286,7±16,7*
СДЛА, мм рт. ст.	18,0±1,2	51,2 ±4,28*
Е/А	0,86±0,06	2,4±0,21*
DT, мс	178,7±16,7	150,1±16,9*
ВИР, мс	116,5±10,8	70,2±6,8*
Тип ДФ, I / псевдонормальный / рестриктивный	20 / 17 / 3	0 / 7 / 15*

Примечание. ** — $p < 0,01$ — достоверность различий между пациентами с прогрессирующей СН и стабильным течением заболевания.

замедление максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е) при менее выраженном снижении скорости в систолу предсердий (А) и увеличение отношения скоростей (Е/А > 2,0), укорочение времени изоволюметрического расслабления (ВИР < 90 мс) (см. табл. 2).

У пациентов с прогрессированием симптомов сердечной недостаточности ($n = 21$) показатели ЭхоКГ имели свои особенности (табл. 3). Так, размер ЛП был достоверно большим ($4,7 \pm 0,8$ см против $4,0 \pm 0,4$ см, $p < 0,05$); показатель среднего давления в легочной артерии (СДЛА) был выше ($45,3 \pm 4,5$ мм рт. ст. против $19,5 \pm 1,89$ мм рт. ст., $p < 0,001$); достоверно большим был показатель индекса массы миокарда (ИММ) ($189,8 \pm 17,8$ г/м² против $132,1 \pm 12,3$ г/м², $p < 0,05$); степень митральной регургитации была более выраженной (III и IV против I, $p < 0,01$); степень тяжести диастолической дисфункции (ДД) была выше (рестриктивный тип ДД у 16 против типа с нарушенной релаксацией у 20 пациентов со стабильным течением), что обусловило более тяжелый функциональный класс ХСН (III и IV против I и II, $p < 0,01$).

Наряду с традиционными методами оценки тяжести диастолической функции использовали показатель предсердно-желудочкового соотношения (ПЖО). У пациентов со стабильным течением заболевания ПЖО варьировало от 0,78 до 0,98. Наибольшее значение ПЖО обнаружено у 6 пациентов с трансформацией в дилатационную стадию, которое соответствовало $1,45 \pm 0,14$. У таких больных отмечалось также прогрессирующее снижение показателей сократимости миокарда, которая в дебюте заболевания была повышенной, среднее значение ФВ уменьшалось с 85 до 47% ($p < 0,01$), нарастала дилатация полостей сердца (ЛП до $55,3 \pm 5,2$ см, КДР до $62,2 \pm 5,8$ см, ДПЖ до $32,1 \pm 0,3$ см) (табл. 3), наблюдалось увеличение степени митральной регургитации до III–IV, легочной гипертензии (СДЛА до 51,2 мм рт. ст.) при снижении степени обструкции ВТЛЖ с 70 до 26 мм рт. ст.

У большинства пациентов ($n = 15$) с прогрессированием СН диагностирована постоянная или персистирующая форма мерцательной аритмии. Желудочковая экстрасистолия высоких градаций (II–V) отмечалась у 8 (10%) больных, неустойчивая желудочковая экстрасистолия у 2 человек.

При помощи многофакторного дискриминантного анализа разработана модель, позволяющая прогнозировать варианты течения заболевания для выбора наиболее эффективной тактики лечения. Данные всех наблюдавшихся за пятилетний период пациентов использовались в качестве анализируемых переменных (обучающая выборка) для проведения дискриминантного анализа, который наилучшим образом разделил всю группу на три варианта течения. При помощи полученных линейных уравнений можно проводить классификацию новых пациентов и определять, к какому из вариантов течения заболевания они могут принадлежать.

При прогрессировании ХСН модель имеет вид:

$$Y1 = 1,29 * \text{СДЛА} + 64,8 * \text{ЛП/КДР} - 2,1 * \text{MR} - 0,48 * \text{Е/А} + 0,21 * \text{ВИР} + 0,09 * \text{ДТ} + 38,58 * \text{Семья} + 0,32 * \text{Возраст} + 0,014 * \text{ЗНР} - 0,11 * \text{ГД} + 18,78 * \text{Синкопе} - 123,9.$$

При прогрессировании симптомов заболевания модель имеет вид:

$$Y2 = 0,79 * \text{СДЛА} + 71,67 * \text{ЛП/КДР} - 3,45 * \text{MR} - 0,39 * \text{Е/А} + 0,17 * \text{ВИР} + 0,13 * \text{ДТ} + 39,81 * \text{Семья} + 0,16 * \text{Возраст} + 0,017 * \text{ЗНР} - 0,03 * \text{ГД} + 24,7 * \text{Синкопе} - 120,36.$$

При стабильном течении модель имеет вид:

$$Y3 = 1,08 * \text{СДЛА} + 69,5 * \text{ЛП/КДР} - 7,71 * \text{MR} - 0,39 * \text{Е/А} + 0,16 * \text{ВИР} + 0,13 * \text{ДТ} + 47,08 * \text{Семья} - 0,15 * \text{Возраст} - 0,011 * \text{ЗНР} - 0,08 * \text{ГД} + 33,91 * \text{Синкопе} - 141,92.$$



Рис. 2. Схема определения вариантов течения ГКМП и выбор лечебной тактики

Таким образом, прогнозирование неблагоприятных вариантов течения первичной ГКМП позволит своевременно проводить более активную лечебную тактику (рис. 2). Так, выделение пациентов с риском прогрессирования СН позволяет своевременно выстроить тактику медикаментозного ведения на общих принципах лечения застойной СН и предусматривает осторожное назначение ингибиторов АПФ, сердечных гликозидов, β -адреноблокаторов и спиронолактона. Больные с прогрессирующим течением заболевания нуждаются в более активной лечебной тактике (хирургическая коррекция, имплантация кардиовертера-дефибриллятора). В медикаментозном лечении используются следующие группы препаратов: β -адреноблокаторы, сартаны, ингибиторы АПФ, амиодарон. Больным с доброкачественным (ста-

бильным) течением заболевания и более благоприятным прогнозом рекомендуется применение β -адреноблокаторов, а при малосимптомной и не-обструктивной форме — верапамила.

ГКМП является одной из основных причин развития ХСН (преимущественно обусловленной нарушением диастолической функции ЛЖ), фибрилляции предсердий в молодом возрасте. У 3,5% пациентов с ГКМП возможно развитие тяжелой систолической дисфункции, которая определяет крайне неблагоприятный прогноз у этих больных — 11% смертности в течение года [7, 8]. Подобные варианты течения ГКМП приводят к раннему развитию инвалидности и вносят значительный вклад в структуру смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди молодого населения.

Литература

1. *Seidman J. G., Seidman C. E.* The genetic basis for cardiomyopathy. From mutation identification to mechanistic paradigms // *Cell.*— 2001.— Vol. 104.— P. 557–567.
2. *Elliot R., McKenna W.J.* Hypertrophic cardiomyopathy // *Lancet.*— 2004.— Vol. 363.— P. 1881–1891.
3. *Maron B.J., Bonow R. O., Cannon R. O.* Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelation of clinical manifestations, pathophysiology and therapy // *N. Engl. J. Med.*— 1987.— Vol. 316.— P. 844–852.
4. *Maron B.J.* Hypertrophic cardiomyopathy // *Lancet.*— 1997.— Vol. 350.— P. 127–133.
5. A Report of the American Collage of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines // *Eur. Heart. J.*— 2003.— Vol. 24.— P. 1965–1991.
6. *Hess O. M.* Risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardio.*— 2000.— Vol. 36.— P. 2212–2218.
7. *Spirito P., Bellone P., Harris K. M.* Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.*— 2000.— Vol. 342.— P. 1778–1785.
8. Current Concepts of the Pathogenesis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy Current Concepts of the Pathogenesis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy // *Circulat.*— 2005.— Vol. 12.— P. 293–296.

Поступила 20.11.2008