

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф.ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики ИПО

Заведующий кафедрой
Д.м.н., профессор Матюшин Геннадий Васильевич

ТЕМА

Гипертрофическая кардиомиопатия

Выполнила: ординатор 1 года обучения
Кафедры кардиологии, функциональной диагностики и
КЛД с курсом ПО
Федорова Анна Станиславовна

Проверила К.М.Н., Доцент Савченко Елена Александровна

Красноярск 2021

Введение

Кардиомиопатии представляют неоднородную группу заболеваний миокарда, понимание которых длительное время вызывало трудности вследствие нечеткого определения и спецификации. Термин «кардиомиопатия» предложен впервые в 1957 г. для обозначения поражения миокарда неизвестной причины. В дальнейшем достижения молекулярной генетики в кардиологии, клинические наблюдения способствовали продвижению нового представления о кардиомиопатиях, генетических дефектах, обуславливающих их развитие, особенностях диагностики, фармакотерапии.

В 2006 г. рабочей группой АНА (American Heart Association) было сформулировано определение кардиомиопатий, отражающее достижения современной кардиологии в понимании сути заболевания: «Кардиомиопатии — гетерогенная группа болезней миокарда, проявляющаяся механической и/или электрической дисфункцией, характеризуется желудочковой гипертрофией или дилатацией, развивающейся вследствие разных причин, преимущественно генетических. Изменения при кардиомиопатиях могут ограничиваться сердцем или возникают в виде системных нарушений, часто приводящих к смерти или прогрессирующей сердечной недостаточности».

Исследователи рассматривают две основные группы кардиомиопатий, общим признаком которых является поражение сердца.

Распространенность

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) относится к первичным генетически обусловленным заболеваниям и является часто встречающейся кардиомиопатией, с распространенностью 1:500 по результатам эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования взрослого населения. В настоящее время отмечают рост числа зарегистрированных случаев заболевания, вероятно, связанный с совершенствованием диагностической техники, методик исследования, а также в связи с увеличением числа больных ГКМП. ГКМП диагностируют у людей любого возраста: от первых дней жизни до последней декады (90 лет), однако заболевание выявляют преимущественно у лиц молодого трудоспособного возраста. Распространенность ГКМП не зависит от расовой и половой принадлежности.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — одно из основных заболеваний миокарда, сопровождающихся его дисфункцией. Относится к недостаточно изученным первичным заболеваниям сердца неизвестной этиологии, характеризующимся гипертрофией стенок левого желудочка без расширения его полости, усилением систолической и нарушением диастолической функций. В общей популяции ГКМП составляет 0,2 % или 1 случай на 500 человек. ГКМП входит в число самых распространенных наследственных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Наряду с длительным стабильным состоянием, гипертрофическая кардиомиопатия может осложняться внезапной смертью, острой и хронической сердечной недостаточностью, жизнеопасными расстройствами сердечного ритма.

Этиология и патогенез.

По современным представлениям ГКМП является преимущественно генетически обусловленным заболеванием мышцы сердца, характеризующимся комплексом специфических морфофункциональных изменений и неуклонно прогрессирующим течением с высокой угрозой развития тяжелых, жизнеугрожающих аритмий и внезапной

смерти (ВС). ГКМП характеризуется массивной (более 1,5 см) гипертрофией миокарда левого и/или в редких случаях правого желудочка, чаще асимметрического характера за счет утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП) с частым развитием обструкции (систолического градиента давления) выходного тракта левого желудочка (ЛЖ) при отсутствии известных причин (артериальная гипертония, пороки и специфические заболевания сердца). Основным методом диагностики остается эхокардиографическое исследование. Характерно гиперконтракtilное состояние миокарда при нормальной или уменьшенной полости ЛЖ вплоть до ее облитерации в систолу.

Общепризнанной является концепция о преимущественно наследственной природе ГКМП. В литературе широкое распространение получил термин «семейная гипертрофическая кардиомиопатия». К настоящему времени установлено, что более половины всех случаев заболевания являются наследуемыми, при этом основным типом наследования является аутосомно-доминантный. Оставшуюся часть составляет так называемая спорадическая форма; в этом случае у пациента нет родственников, болеющих ГКМП или имеющих гипертрофию миокарда. Считается, что большинство, если не все случаи спорадической ГКМП, также имеют генетическую причину, т.е. вызваны случайными мутациями.

ГКМП является генетически гетерогенным заболеванием, причиной которого являются более 200 описанных мутаций по крайней мере 9 генов, кодирующих белки миофибриллярного аппарата. К настоящему времени известны 10 белковых компонентов сердечного саркомера, выполняющих контракtilную, структурную или регуляторную функции, дефекты которых наблюдаются при ГКМП. Причем в каждом гене множество мутаций может быть причиной заболевания (полигенное мультиаллельное заболевание).

Дефекты белковых компонентов при ГКМП

50–85% всех мутаций	Около 15–20% всех мутаций
Тяжелая цепь бета-миозина (35–50%)	Эссенциальная и регуляторная легкие цепи миозина
Тропонин Т (15–20%)	Альфа-тропомиозин
Миозинсвязывающий белок С (15–20%)	Альфа-актин Сердечный тропонин I Тяжелая цепь альфа-миозина Титин

Мутации в генах приводят к синтезу мутантных белков, которые включаются в миофибриллярный аппарат клетки, где они проявляют негативное влияние на сокращение и/или расслабление миокарда.

Одно из основных патофизиологических проявлений ГКМП – расстройство окислительного метаболизма, что способствует развитию энергетического дефицита в кардиомиоцитах.

Мутации генов саркомерных белков способны усиливать активизацию миофибриллярной АТФ-азы, что приводит к избыточному расходованию энергии при сокращении.

Мутации генов энергетического метаболизма – мутации АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК). АМРК – маркер дефицита клеточной энергии и один из основных «сенсоров энергии» в сердце, который контролирует окисление жирных кислот и поступление глюкозы в клетки. Установлена связь между мутациями γ -субъединицы АМРК и развитием ГКМП.

Классификация.

В зависимости от наличия или отсутствия градиента систолического давления в полости ЛЖ и КМП разделяют на обструктивную и необструктивную, что имеет важное практическое значение при выборе тактики лечения.

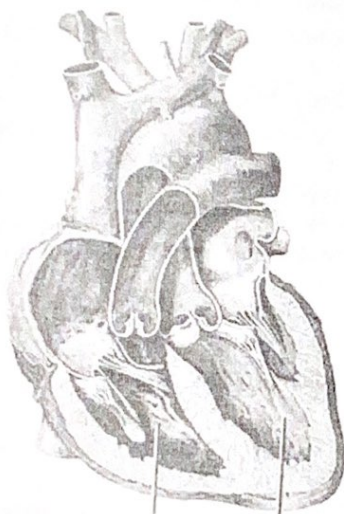
Различают три гемодинамических варианта обструктивной ГКМП:

- с субаортальной обструкцией в покое (так называемой базальной обструкцией);
- с лабильной обструкцией, характеризующейся значительными спонтанными колебаниями внутрижелудочкового градиента давления без видимой причины;
- с латентной обструкцией, которая вызывается только при нагрузке и провокационных фармакологических пробах (в частности, вдыханием амилнитрита, при приеме нитратов или внутривенным введением изопроterenола).

Морфология.

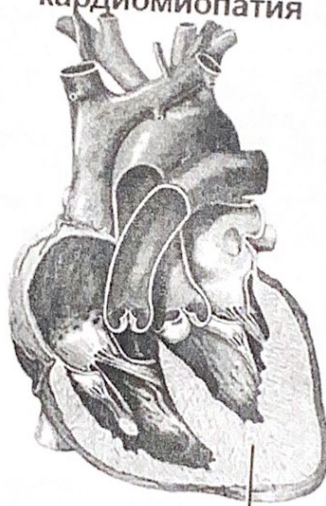
Типичными являются морфологические изменения: аномалия архитектоники сократительных элементов миокарда (гипертрофия и дезориентация мышечных волокон), развитие фибротических изменений мышцы сердца, патология мелких интрамиокардиальных сосудов.

Норма



Правый желудочек Левый желудочек

Гипертрофическая кардиомиопатия



Гипертрофия сердечной мышцы

Клинические проявления.

Симптомы болезни разнообразны и малоспецифичны, связаны с гемодинамическими нарушениями (диастолическая дисфункция, динамическая обструкция путей оттока, митральная регургитация), ишемией миокарда, патологией вегетативной регуляции кровообращения и нарушением электрофизиологических процессов в сердце. Диапазон клинических проявлений крайне велик – от бессимптомных до неуклонно прогрессирующих и трудно поддающихся медикаментозному лечению форм, сопровождающихся тяжелой симптоматикой. При этом первым и единственным проявлением заболевания может стать внезапная смерть.

Отчетливо выделяются пять основных вариантов течения и исходов:

- стабильное, доброкачественное течение;
- внезапная смерть;
- прогрессирующее течение: усиление одышки, слабости, утомляемости, болевого синдрома (атипичные боли, стенокардия), появление пресинкопальных и синкопальных состояний, нарушений систолической дисфункции ЛЖ);
- «конечная стадия»: дальнейшее прогрессирование явлений застойной сердечной недостаточности, связанной с ремоделированием и систолической дисфункцией ЛЖ;
- развитие фибрилляции предсердий и связанных с ней осложнений, в частности тромбоэмболических.

Диагностика.

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. Согласно данным последних исследований, распространенность заболевания в общей популяции является более высокой, чем считалось ранее, и составляет 0,2%. ГКМП может диагностироваться в любом возрасте от первых дней до последней декады жизни независимо от пола и расовой принадлежности, однако преимущественно заболевание выявляется у лиц молодого трудоспособного возраста.

ЭКГ-признаки ГКМП: признаки гипертрофии левого желудочка, появление зубца Q, подъем зубца Т, ушрение или увеличение вольтажа зубца Р, синдром WPW, фибрилляция предсердий, АВ-блокада.

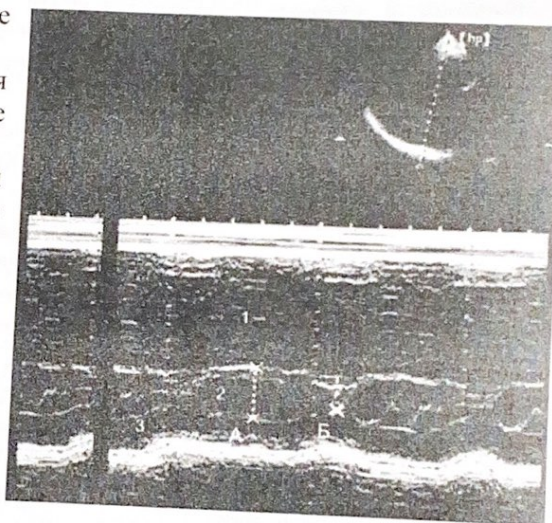
Наибольшее значение имеют данные эхокардиографии:

- 1) асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки, более выраженная в верхней трети, ее гипокинез;
- 2) систолическое движение передней створки митрального клапана, направленное вперед;
- 3) соприкосновение передней створки митрального клапана с межжелудочковой перегородкой в диастолу.

К неспецифическим признакам относятся увеличение размеров левого предсердия, гипертрофия задней стенки левого желудочка, уменьшение средней скорости диастолического прикрытия передней створки митрального клапана.

Для диагностики заболевания возможно применение позитронно-эмиссионной томографии для визуализации патологически измененного метаболизма. Маркером ишемизированного жизнеспособного миокарда при исследовании является сохраннный захват ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в сегментах со сниженной миокардиальной перфузией. Другой маркер – снижение поступления свободных жирных кислот в миокард.

Современный уровень развития медицинской генетики, разработка и внедрение в широкую клиническую практику высокоточных методов ДНК-диагностики с использованием полимеразной цепной реакции определяют значительный прогресс в



ЭхоКГ при гипертрофической кардиомиопатии (одномерный режим). А-диастола, В-систола.
1-резко утолщенная МЖП, 2-уменьшенная полость ЛЖ, 3-задняя стенка ЛЖ.

распознавании целого ряда патологических процессов. Наличие той или иной ассоциированной с ГКМП мутации признается «золотым стандартом» диагностики заболевания. При этом описанные генетические дефекты характеризуются разной степенью пенетрантности, выраженностью морфологических и клинических проявлений. Тяжесть клинических проявлений зависит от присутствия и степени гипертрофии. Мутации, которые ассоциируются с высокой пенетрантностью и плохим прогнозом, проявляются большей гипертрофией ЛЖ и толщиной МЖП, чем те, которые характеризуются низкой пенетрантностью и хорошим прогнозом. Так, было показано, что лишь отдельные мутации ассоциированы с плохим прогнозом и высокой частотой внезапной смерти. К ним относятся замены Arg403Gln, Arg453Cys, Arg719Trp, Arg719Gln, Arg249Gln в гене тяжелой цепи β -миозина, InsG791 в гене миозинсвязывающего белка C и Asp175Asn в гене α -тропомиозина. Для мутаций в гене тропонина T характерна умеренная гипертрофия миокарда, однако прогноз достаточно неблагоприятен и высока вероятность внезапной остановки сердца. Другие генетические аномалии, как правило, сопровождаются доброкачественным течением и благоприятным прогнозом или занимают промежуточное положение по тяжести вызываемых ими проявлений.

Таким образом, ГКМП характеризуется крайней гетерогенностью вызывающих ее причин, морфологических, гемодинамических и клинических проявлений, разнообразием вариантов течения и прогноза, что существенно затрудняет выбор адекватных и наиболее эффективных лечебных подходов по контролю и коррекции имеющихся нарушений

Лечение.

По современным представлениям лечебная стратегия определяется в процессе подразделения больных на категории в зависимости от описанных выше вариантов течения и прогноза.

Все больные ГКМП, включая носителей патологических мутаций без фенотипических проявлений болезни и больных с бессимптомным течением заболевания, нуждаются в динамическом наблюдении, в ходе которого оцениваются характер и выраженность морфологических и гемодинамических нарушений. Особое значение имеет выявление факторов, определяющих неблагоприятный прогноз и повышенный риск внезапной смерти (в частности, скрытых прогностически значимых аритмий).

К общим мероприятиям относятся ограничение значительных физических нагрузок и запрещенные занятия спортом, способных вызывать усугубление гипертрофии миокарда, повышение внутрижелудочкового градиента давления и риска внезапной смерти. Для предупреждения инфекционного эндокардита в ситуациях, связанных с развитием бактериемии, при обструктивных формах ГКМП рекомендуется антибиотикопрофилактика, аналогичная таковой у больных с пороками сердца.

До настоящего времени окончательно не решен вопрос о необходимости проведения активной медикаментозной терапии наиболее многочисленной группе больных с бессимптомной или малосимптомной формами ГКМП и низкой вероятностью внезапной смерти. Противники активной тактики обращают внимание на то, что при благоприятном течении заболевания продолжительность жизни и показатели смертности не отличаются от таковых в общей популяции. Некоторые же авторы указывают, что использование в этой группе пациентов β -адреноблокаторов и антагонистов кальция (верапамил) может способствовать сдерживанию гемодинамических нарушений и клинической симптоматики. При этом никто не оспаривает тот факт, что выжидательная тактика в случаях бессимптомного или малосимптомного течения ГКМП возможна лишь при отсутствии признаков внутрижелудочковой обструкции, обмороков и серьезных нарушений сердечного

ритма, отягощенной наследственности и случаев внезапной смерти у близких родственников.

Вариабельность прогноза определяет необходимость детальной стратификация риска фатальных осложнений заболевания, поиск доступных прогностических предикторов и критериев оценки проводимого лечения.

Следует признать, что лечение ГКМП, генетически обусловленного заболевания, обычно распознаваемого на поздней стадии, пока может быть в большей степени симптоматическим и паллиативным. Тем не менее основными задачами лечебных мероприятий являются не только профилактика и коррекция основных клинических проявлений заболевания с улучшением «качества» жизни пациентов, но и положительное влияние на прогноз, предупреждение случаев внезапной смерти и прогрессирования заболевания.

Основу медикаментозной терапии ГКМП составляют препараты с отрицательным инотропным действием: β -адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов (верапамил). Для лечения весьма распространенных при этом заболевании нарушений сердечного ритма используются также дигоксин и амиодарон.

β -Адреноблокаторы стали первой и остаются и по сей день наиболее эффективной группой лекарственных средств, применяемых в лечении ГКМП. Они оказывают хороший симптоматический эффект в отношении основных клинических проявлений: одышки и сердцебиения, болевого синдрома, включая стенокардию, не менее чем у половины больных ГКМП, что обусловлено, в основном, способностью этих препаратов уменьшать потребность миокарда в кислороде. Благодаря отрицательному инотропному действию и уменьшению активации симпатoadреналовой системы при физическом и эмоциональном напряжении, β -блокаторы предотвращают возникновение или повышение внутрижелудочкового градиента давления у больных с латентной и лабильной обструкцией, существенно не влияя на величину этого градиента в покое. Убедительно показана способность β -блокаторов улучшать функциональный статус пациентов в условиях курсового и длительного применения. Хотя препараты не оказывают прямого влияния на диастолическое расслабление миокарда, они могут улучшать наполнение ЛЖ косвенно – за счет уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и предупреждения ишемии сердечной мышцы. В литературе имеются данные, подтверждающие способность β -блокаторов сдерживать и даже приводить к обратному развитию гипертрофии миокарда. Однако другие авторы подчеркивают, что вызываемое β -блокаторами симптоматическое улучшение не сопровождается регрессией гипертрофии ЛЖ и улучшением выживаемости больных. Хотя эффект этих препаратов в отношении купирования и предупреждения желудочковых и суправентрикулярных аритмий и внезапной смерти не доказан, ряд специалистов все же считают целесообразным их профилактическое назначение больным ГКМП высокого риска, включая пациентов молодого возраста с отягощенным случаем внезапной смерти семейным анамнезом.

Предпочтение отдается β -блокаторам без внутренней симпатомиметической активности. Наибольший опыт накоплен по применению пропранолола. Его назначают, начиная с 20 мг 3–4 раза в день, с постепенным увеличением дозы под контролем пульса и артериального давления (АД) до максимально переносимой, в большинстве случаев 120–240 мг в сутки. Следует стремиться к применению возможно более высоких доз препарата, так как отсутствие эффекта терапии β -блокаторами, вероятно, связано с недостаточной дозировкой. При этом нельзя забывать о том, что повышение дозировок существенно увеличивает риск известных побочных эффектов.

В настоящее время широко изучается возможность эффективного применения нового поколения кардиоселективных β -блокаторов пролонгированного действия, в частности

атенолола, бисопролола и др. При этом существует точка зрения, что кардиоселективные β -блокаторы у больных ГКМП не имеют преимуществ перед неселективными, так как в больших дозах, к применению которых следует стремиться, селективность практически утрачивается. Следует отметить, что рекомендуемый к применению у больных ГКМП с тяжелыми суправентрикулярными и желудочковыми аритмиями соталол сочетает в себе свойства неселективных β -блокаторов и антиаритмических средств III класса (кордароноподобный эффект).

Применение блокаторов медленных кальциевых каналов при ГКМП основано на снижении уровня свободного кальция в кардиомиоцитах и нивелировании асинхронии их сокращения, улучшении расслабления миокарда и снижении его сократимости, подавлении процессов гипертрофии миокарда. Среди блокаторов кальциевых каналов препаратом выбора благодаря наибольшей выраженности отрицательного инотропного действия и наиболее оптимального профиля фармакологических свойств является верапамил. Он обеспечивает симптоматический эффект у 65–80% больных, включая случаи рефрактерности к лечению β -блокаторами, что обусловлено способностью препарата уменьшать ишемию миокарда, в том числе безболевою, и улучшать его диастолическое расслабление и податливость ЛЖ. Это свойство верапамила обеспечивает повышение толерантности больных к физической нагрузке и снижение субаортального градиента давления в покое при меньшей по сравнению с β -блокаторами способности к уменьшению внутрижелудочковой обструкции при физическом и эмоциональном напряжении и провокации изопроterenолом. Одновременно верапамил снижает периферическое сосудистое сопротивление вследствие вазодилаторного действия. Хотя этот эффект в большинстве случаев нивелируется непосредственным положительным влиянием на диастолическую функцию ЛЖ, у отдельных больных с базальной внутрижелудочковой обструкцией в сочетании с повышенным конечно-диастолическим давлением ЛЖ и склонностью к системной артериальной гипотензии при уменьшении постнагрузки внутрижелудочковый градиент давления может резко возрастать. Это способно приводить к развитию отека легких, кардиогенного шока и даже внезапной смерти. Подобные грозные осложнения фармакотерапии верапамилом описаны также у больных необструктивной ГКМП с высоким давлением в левом предсердии, у которых они обусловлены отрицательным инотропным действием препарата. Отсюда очевидна важность соблюдения осторожности при начале лечения верапамилом этой категории больных. Назначение препарата следует начинать в условиях стационара с малых доз (20–40 мг 3 раза в день) с постепенным их повышением при хорошей переносимости до снижения ЧСС в покое до 50–60 в 1 мин. Клинический эффект наступает обычно при приеме не менее 160–240 мг препарата в сутки, а более удобны в условиях длительного применения пролонгированные формы. С учетом благоприятного влияния верапамила на диастолическую функцию и величину субаортального градиента давления в ЛЖ, а также доказанной способности увеличивать выживаемость больных ГКМП по сравнению с плацебо целесообразно его профилактическое назначение у асимптоматичных больных ГКМП высокого риска.

Место дилтиазема в лечении ГКМП окончательно не определено. Имеются данные, что в средней дозе 180 мг в сутки за 3 приема он оказывает столь же выраженное, как 240 мг верапамила, благотворное влияние на диастолическое наполнение ЛЖ и одинаковый симптоматический эффект, однако в меньшей степени улучшает физическую работоспособность больных.

Следует отметить, что β -адреноблокаторы (за исключением соталолa) и антагонисты кальция обладают слабой антиаритмической активностью, в то время как частота опасных желудочковых и суправентрикулярных аритмий у больных ГКМП чрезвычайно велика. Поэтому актуально применение у этой категории больных антиаритмических препаратов, в

ряду которых наиболее популярным и рекомендуемым ведущими специалистами является дизопирамид.

Дизопирамид, относящийся к антиаритмикам IA класса, обладает выраженным отрицательным инотропным эффектом, у больных ГКМП способен снижать уровень обструкции выходного тракта ЛЖ, положительно влиять на структуру диастолы. Эффективность длительного лечения дизопирамидом доказана в отношении больных ГКМП с умеренной обструкцией оттока из ЛЖ. Особенно выгодно использовать этот препарат у больных с желудочковыми аритмиями. Начальная доза обычно составляет 400 мг в сутки с постепенным увеличением до 800 мг. При этом, как и в случае назначения соталола, необходимо контролировать продолжительность интервала QT по ЭКГ.

Не менее эффективным средством лечения и профилактики как желудочковых, так и суправентрикулярных аритмий при ГКМП является амиодарон, который наряду с антиаритмической активностью, по-видимому, несколько уменьшает гиперконтрактильность и ишемию миокарда. Более того, доказана его способность предотвращать у таких больных внезапную смерть. Лечение амиодароном начинают с насыщающих доз (600–1200 мг/сут) в течение 3–7 дней с постепенным, по мере уменьшения ЧСС, снижением до поддерживающей (желательно 200 мг/сут и менее). Учитывая отложение препарата в тканях с возможным нарушением функции щитовидной железы, развитием пневмофиброза, поражения роговицы, кожи и печени, при его длительном (более 10–12 месяцев) приеме необходим регулярный контроль состояния этих «уязвимых» органов с целью раннего выявления возможных осложнений фармакотерапии.

При ГКМП возможны комбинации препаратов, обладающих отрицательным инотропным эффектом, например β -блокаторов и антагонистов кальция, β -блокаторов и дизопирамида.

Признаки венозного застоя в легких, включая ночные приступы сердечной астмы, при ГКМП не являются редкостью и в большинстве случаев обусловлены диастолической дисфункцией ЛЖ. Таким больным показано лечение β -блокаторами или антагонистами кальция в сочетании с осторожным применением салуретиков. Периферических вазодилататоров, включая нитраты, и сердечных гликозидов следует избегать из-за опасности ухудшения диастолического наполнения ЛЖ и резкого снижения сердечного выброса, вплоть до развития синкопе и внезапной смерти.

Различные суправентрикулярные тахикардии, главным образом мерцание и трепетание предсердий, отмечаются у 10–30% больных ГКМП и обуславливают опасность возникновения или усугубления нарушений кардиогемодинамики, возникновения тромбоэмболий, а также повышенный риск развития фибрилляции желудочков в связи с частой сопутствующей дисфункцией атриовентрикулярного соединения и наличием добавочных проводящих путей между предсердиями и желудочками. Вследствие этого у больных ГКМП пароксизмальные суправентрикулярные аритмии относят к категории потенциально фатальных, а скорейшее восстановление синусового ритма и предупреждение повторных пароксизмов приобретает особенно важное значение.

Для купирования пароксизмов мерцательной аритмии кроме антиаритмических препаратов IA группы и амиодарона используют β -блокаторы, верапамил и дигоксин, при неэффективности которых прибегают к электроимпульсной терапии. При постоянной форме мерцательной аритмии для контроля частоты сокращений желудочков применяют β -блокаторы или верапамил в сочетании с дигоксином. Это единственный случай, когда больным обструктивной ГКМП можно назначать сердечные гликозиды, не опасаясь повышения внутрижелудочкового градиента давления. Поскольку мерцательная аритмия у больных ГКМП связана с высоким риском системных тромбоэмболий, в том числе

инсульта, сразу после ее развития необходимо начинать терапию антикоагулянтами, которые при постоянной форме мерцания предсердий принимают неопределенно долго.

Вопреки распространенному представлению нередко в далеко зашедшей стадии патологического процесса преимущественно при необструктивной форме ГКМП развивается прогрессирующая систолическая дисфункция и тяжелая сердечная недостаточность (СН), ассоциированная с ремоделированием ЛЖ (утончением его стенок и дилатацией полости). Такая эволюция заболевания наблюдается у 2–5% больных ГКМП и характеризует конечную («дилатационную») стадию особого, тяжело и ускоренно протекающего процесса, не зависящего от возраста пациента и давности манифестации болезни. Увеличение систолического размера ЛЖ обычно опережает диастолическое расширение и преобладает над ним. Клиническими особенностями этой стадии являются выраженная, нередко рефрактерная застойная СН и исключительно плохой прогноз. Лечебная стратегия в отношении таких больных меняется и строится на общих принципах терапии застойной СН, предусматривает осторожное назначение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, диуретиков и сердечных гликозидов, β -блокаторов и спиронолактона. Эти пациенты являются потенциальными кандидатами для проведения трансплантации сердца.

Хирургическое лечение.

К сожалению, у значительного числа больных ГКМП традиционная фармакотерапия не позволяет эффективно контролировать симптоматику заболевания, а низкое качество жизни не устраивает пациентов. В таких случаях приходится решать вопрос о возможности использования иных, немедикаментозных лечебных подходов. При этом дальнейшая тактика определяется отдельно у больных с обструктивной и необструктивной формами ГКМП.

При отсутствии клинического эффекта от активной медикаментозной терапии симптоматичным больным III–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов с выраженной асимметричной гипертрофией МЖП и субаортальным градиентом давления в покое, равным 50 мм рт. ст. и более, показано хирургическое лечение. Классическая методика – чрезоортальная септальная миэктомия, предложенная A.G.Morrow. У больных молодого возраста с семейным анамнезом ГКМП с тяжелыми клиническими проявлениями, указанием на раннюю ВС у родственников показания должны быть расширены. В некоторых центрах она проводится также в случаях значительной латентной обструкции. В целом потенциальными кандидатами для проведения оперативного лечения являются не менее 5% из числа всех больных ГКМП. Операция обеспечивает хороший симптоматический эффект с полным устранением или значительным уменьшением внутрижелудочкового градиента давления у 95% больных и значительным снижением конечно-диастолического давления в ЛЖ большинства больных. Хирургическая летальность в настоящее время значительно снизилась и составляет около 1–2%, что сопоставимо с ежегодной летальностью при медикаментозной терапии (2–5%). Хотя в большинстве более ранних исследований не удавалось обнаружить существенного влияния хирургического лечения ГКМП на прогноз, недавние исследования показали улучшение 10-летней выживаемости оперированных больных до 84% по сравнению с 67% в группе лечившихся медикаментозно. Имеются сообщения о 40-летнем наблюдении после проведенной септальной миэктомии. В ряде случаев при наличии дополнительных показаний для уменьшения выраженности обструкции и митральной регургитации одномоментно выполняется операция вальвулопластики или протезирования митрального клапана низкопрофильным протезом. Улучшить отдаленные результаты операции

позволяет последующая длительная терапия верапамилом как обеспечивающая улучшение диастолической функции ЛЖ, что не достигается при хирургическом лечении.

В настоящее время разработаны и успешно применяются методики, отличные от классической трансаортальной септальной миэктомии. В частности, в НЦССХ им. А.Н. Бакулева под руководством акад. Л.А. Бокерия разработана оригинальная методика иссечения зоны гипертрофированной МЖП из конусной части правого желудочка. Этот способ хирургической коррекции обструктивной ГКМП является высокоэффективным и может стать методом выбора в случаях одновременной обструкции выходных отделов обоих желудочков, а также в случаях среднежелудочковой обструкции левого желудочка.

В последние годы растущий интерес вызывает изучение возможности использования в качестве альтернативы хирургическому лечению больных обструктивной ГКМП последовательной двухкамерной электрокардиостимуляции с укороченной атриовентрикулярной задержкой. Вызываемое этим изменение последовательности распространения волны возбуждения и сокращения желудочков охватывает вначале верхушку, а затем МЖП, приводит к уменьшению субаортального градиента благодаря снижению регионарной сократимости МЖП и как следствие расширению выносящего тракта ЛЖ. Этому способствует также запаздывание систолического движения впереди передней створки МК и уменьшение его амплитуды. Важное значение имеет подбор наименьшей величины времени задержки нанесения желудочкового импульса после предсердного, которая обеспечивает преждевременную деполяризацию верхушки сердца, не приводя при этом к ухудшению кардиогемодинамики – снижению сердечного выброса и АД. Для этого в ряде случаев приходится прибегать к удлинению времени спонтанной атриовентрикулярной проводимости с помощью терапии β -блокаторами или верапамилом и даже абляции атриовентрикулярного узла. Хотя первоначальные неконтролируемые наблюдения были весьма обнадеживающими, более поздние рандомизированные исследования показали, что достигаемые при такой электрокардиостимуляции симптоматический эффект и снижение субаортального градиента давления (около 25%) относительно невелики, а существенные изменения физической работоспособности отсутствуют. Не удалось обнаружить и существенного влияния электрокардиостимуляции на частоту внезапной смерти. Обеспокоенность вызывают усугубление нарушения диастолического расслабления миокарда и повышение конечно-диастолического давления в ЛЖ. Очевидно, что до уточнения роли электрокардиостимуляции в лечении обструктивной ГКМП расширенное клиническое применение этого метода не рекомендуется.

Другим альтернативным методом лечения рефрактерной обструктивной ГКМП является транскатетерная алкогольная септальная абляция. Этаноловая абляция симулирует гемодинамические изменения после миэктомии, уменьшая толщину и сократимость межжелудочковой перегородки, улучшая отток из левого желудочка, уменьшая степень митральной регургитации. 1-3 мл (в среднем 1.5-2 мл) чистого этанола вводят в септальную ветвь, вызывая инфаркт от 3 до 10 % массы миокарда левого желудочка (около 20 % перегородки). При успешном проведении абляции возможно быстрое снижение градиента давления сразу после операции. Но чаще наблюдается прогрессивное снижение градиента в течение 6-12 месяцев. Эффект достигается за счет ремоделирования перегородки. При этом не происходит значимого ухудшения сократительной способности левого желудочка. Результат достигается как у пациентов с большим градиентом давления, так и у тех, у кого обструкция выводящего тракта выявляется только после провокационных проб. Часто после операции наблюдается бифазный ответ: резкое снижение градиента за счет станинга миокарда с последующим подъемом на 50 % на следующий день, затем в течение нескольких месяцев постепенное снижение. Сравнение результатов миэктомии и

септальной аблации показывает идентичный уровень снижения градиента при обеих операциях.

Другие эффекты этаноловой аблации включают: нормализацию давления в левом желудочке, снижение систолической перегрузки. По данным ЭхоКГ наблюдается регресс гипертрофии стенки левого желудочка.

Ассоциированная с алкогольной аблацией смертность составляет от 1 % до 4 %. Имплантация постоянного водителя ритма в связи с развитием атриовентрикулярной блокады требуется в 5-30 % случаев, но это осложнение можно предотвратить использованием меньшего количества этанола. В отличие от септальной миктомии, при которой чаще происходит блокада левой ножки пучка Гиса; основное нарушение проводимости при септальной аблации – блокада правой ножки. Также возможна диссекция коронарной артерии; развитие обширного переднеперегородочного инфаркта вследствие ретроградного затекания спирта.

Показаниями для проведения алкогольной септальной аблации являются: больные с тяжелой сердечной недостаточностью (III–IV функционального класса по NYHA), рефрактерной к медикаментозному лечению; с субаортальным градиентом давления больше или равным 50 мм. рт. ст. определенным по данным ЭхоКГ в покое или после провокационных проб.

Преимущества аблации:

- не проводится в условиях искусственного кровообращения – нет сопряженного с этим риска;
- короткий госпитальный период;
- короткий период реабилитации;
- меньшие экономические затраты;
- расширение показаний для операции (за счет пожилых и больных с сопутствующей патологией).

Потенциальные недостатки:

- риск повреждения левой коронарной артерии;
- в ряде случаев технически невозможно достижение или идентификация целевой септальной ветви;
- низкий уровень успеха у лиц с большой толщиной перегородки и аномалиями створок митрального клапана или папиллярных мышц.

Таким образом, стратегия лечебных мероприятий при ГКМП достаточно сложна и предполагает индивидуальный анализ всего комплекса клинических, анамнестических, гемодинамических показателей, результатов генной диагностики и стратификации риска ВС, оценку особенностей течения заболевания и эффективности используемых вариантов лечения. В целом рациональная фармакотерапия в сочетании с хирургическим лечением и электрокардиотерапией позволяет получить хороший клинический эффект, предупредить возникновение тяжелых осложнений и улучшить прогноз у значительной части больных ГКМП.

Прогноз. Годовая летальность составляет 3-8%, причем внезапная смерть возникает в 50 % подобных случаев. Пожилые больные умирают от прогрессирующей сердечной недостаточности, а молодые внезапно вследствие развития пароксизмов желудочковой тахикардии, полной атриовентрикулярной блокады с асистолией, острого инфаркта миокарда (который может возникнуть и при малоизмененных коронарных артериях). Нарастание обструкции выходного тракта левого желудочка либо снижение его наполнения во время физической нагрузки также может быть причиной внезапной смерти.

Литература:

1. Громяцкий Н.И. Руководство по внутренним болезням. - М.: Медицинское информационное агентство, 2005. - 812 с.
2. 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; 24: 1965-91.
3. Гипертрофическая кардиомиопатия: современное состояние проблемы (по материалам сообщения Международного комитета экспертов по ГКМП). Consilium-medicum. 2004. Том 6. № 5.
4. Рязанов А.С. Клинико-генетические аспекты развития гипертрофии миокарда левого желудочка. Российский кардиологический журнал, 2003, №2.
5. Сердце и метаболизм, 2006, № 17.
 - G. Lopashuk. Гипертрофическая кардиомиопатия: роль мутаций генов саркомерных белков и белков энергетического метаболизма в патогенезе заболевания.
 - C.S. Redwood. Изменения в клетке при гипертрофической кардиомиопатии.
 - E. Tadamura. Визуализация метаболизма при гипертрофической кардиомиопатии.
 - H. Seggewiss, A. Rigopoulos. Новый метод лечения гипертрофической кардиомиопатии: алкогольная септальная абляция.