

А.Я.Гудкова, Е.В.Шляхто, М.Г.Рыбакова, Е.Н.Семернин,
Т.В.Трешкур, А.А.Костарева, Е.А.Шапкина, А.П.Крутиков

ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНОЙ С СЕМЕЙНОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

Приводятся данные клинико-инструментального обследования больной с семейной обструктивной гипертрофической кардиомиопатией и обсуждаются методы медикаментозного и хирургического лечения.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, эхокардиография, искусственный клапан сердца, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта

The data of clinical and instrumental examination of a female patient with familial obstructive hypertrophic cardiomyopathy are given, the methods of medical and surgical treatment of such patient are discussed.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, echocardiography, prosthetic cardiac valve, Wolff-Parkinson-White syndrome.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является генетически обусловленным заболеванием с прогрессирующим течением и не окончательно установленным патогенезом. В его основе лежат множественные дефекты генов, кодирующих синтез сократительных белков саркомера [1]. Несмотря на определенные достижения в понимании клинических проявлений и этиологии заболевания, тактика ведения конкретных больных с семейными и спорадическими формами ГКМП представляет существенные трудности. Мы располагаем данными клинического наблюдения больной с семейной обструктивной ГКМП и считаем целесообразным расширять представления литературы при описании этой редкой и, в целом, недостаточно изученной патологии. Приводим данные клинико-инструментального обследования больной Б., 18 лет.

Анамнез заболевания.

Считает себя больной с 6 лет, когда ей и другим членам семьи (мать и брат) был поставлен диагноз ГКМП. Основанием для обследования всех членов семьи послужила ранняя диагностика гипертрофической кардиомиопатии (сразу после рождения) у младшего брата.

Результаты обследования членов семьи.

Мать 1958 года рождения (42 года). Диагноз: ГКМП. ЭхоКГ от 10.2000: полости сердца не расширены. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ). В области среднего сегмента межжелудочковой перегородки (МЖП) определяется участок утолщения миокарда (до 1.9 см), скорость кровотока в выходном отделе ЛЖ (до 1.4 м/с, градиент давления 7.7 мм рт.ст.). Стенки корня аорты уплотнены. Очевидных нарушений локальной сократимости не выявлено. Фракция выброса (ФВ) по Тейхольцу – 72 %, фракция укорочения (ФУ) – 34.33, индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) - 131.45 г/м². Доплер КГ: лоцируется короткая митральная регургитация (МР). Заключение: асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ. Клинические проявления заболевания отсутствуют.

Отец 1950 года рождения (50 лет). Диагноз: врожденная дисплазия соединительной ткани. Миксо-

матозная дегенерация створок митрального клапана. Дисфункция папиллярных мышц митрального и трикуспидального клапана, МР I ст., трикуспидальная регургитация (ТР) I ст. ЭхоКГ от 02.10.00. Размеры полостей сердца, толщина миокарда в пределах нормальных значений. Показатели глобальной сократительной способности сохранены. ИММЛЖ - 77.48 г/м², ФВ – 51 %, ФУ – 21.25 %. Стенки корня аорты уплотнены, отмечается утолщение створок митрального клапана (миксоматозная дегенерация). Очевидных зон нарушения сократимости нет. Доплер КГ: лоцируется МР I ст. Заключение: миксоматозная дегенерация створок митрального клапана.

Брат 1988 года рождения (12 лет). Диагноз: семейная обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия. ЭхоКГ от 31.03.00: дилатация полости левого предсердия (ЛП) до 3.8 см. Полость ЛЖ уменьшена (диастола 2.7 см; систола 1.2 см). Резко выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ, толщина задней стенки ЛЖ в диастолу ЗСЛЖд – 3.4 см, с признаками частичной обструкции выносящего тракта ЛЖ, расчетный градиент давления в выносящем тракте ЛЖ увеличен до 29.3 мм рт.ст. Расчетное давление в стволе легочной артерии 25.0 мм.рт.ст. Клапаны интактны. Приклапанная МР I ст. В июне 2000 г. – внезапная смерть на даче во время игры со сверстниками.

Сестра 1985 года рождения (15 лет). Диагноз: врожденная дисплазия соединительной ткани. Миксоматозная дегенерация створок митрального клапана. Гемодинамически малозначимый пролапс митрального клапана МР 0-1 ст. Клинические проявления заболевания отсутствуют.

Результаты обследования больной Б.

Жалобы на момент осмотра (20.08.2000) на общую слабость, одышку при небольшом увеличении темпа ходьбы и подъеме по лестнице (1 этаж), приступы сердцебиения, разнообразные болевые ощущения в грудной клетке, не носящие характера стенокардии (кардиалгии) и боли в левом локтевом суставе, четко связанные с физической нагрузкой (ходьба в быстром темпе), проходящие в покое (эквиваленты стенокардити-

ческих). Боли появились около двух лет назад. В течение этого периода отмечает артериальную гипотонию, вызывающую дискомфорт, плохую переносимость голода, онемение рук, изредка ног. Эпизодов потери сознания не было. Приступы тахикардии беспокоят только во время физических нагрузок. Из анамнеза известно, что до 1996 года (14 лет) чувствовала себя удовлетворительно и жалоб не предъявляла. Участвовала в детских играх, посещала занятия физкультурой в основной группе.

ЭКГ от 05.10.96 (до операции): регресс зубцов R с V_1 по V_3 ($Rv_1 > Rv_2$), патологические зубцы Q (8–10 мм) на фоне очень низких R с V_4 по V_6 , QS в I и aVL отведениях. Асинхронизм де- и реполяризации: патологическим зубцам Q соответствуют высокоамплитудные положительные T; амплитуда T в отведении V_4 достигает 22 мм (рис 1а). Заключение: Синусовый ритм. ЭКГ-картина весьма характерна для асимметричной ГЛЖ. Такой тип ЭКГ – патологические Q в ряде отведений и асинхронизм де- и реполяризации встречается при выраженной гипертрофии межжелудочковой перегородки. В трактовке изменений реполяризации может обсуждаться диастолическая перегрузка ЛЖ.

При ЭХО КГ выявлены признаки миксоматозной дегенерации митрального клапана и асимметричной гипертрофии миокарда. Максимально гипертрофированный участок левого желудочка – межжелудочковая перегородка (ЗСЛЖд=0.96 см; МЖПд=2.50 см), ФВ – 88 %. МР I ст. Градиент давления в выходном тракте ЛЖ в пределах нормальных значений.

С 1996 года появилось ухудшение в переносимости физических нагрузок, слабость, стала беспокоить одышка. При ЭХО КГ в динамике за период с 1996–98 гг. степень МР увеличилась от I до III. Выявлены увеличение градиента давления в выходном отделе ЛЖ (88 мм рт.ст.) и признаки легочной гипертензии I степени, проявления СН II ф. кл. (NYHA), что и определило показания к операции. В феврале 1999 года больной была

выполнена операция протезирования митрального клапана, миотомия с частичной миоэктомией в субаортальной зоне МЖП. При ревизии: митральный клапан подтянут в левый желудочек укороченными утолщенными хордами. Ревизия полости ЛЖ показала выраженную гипертрофию трабекул межжелудочковой перегородки. Створки митрального клапана фиброзно уплотнены, утолщены, сморщены, полностью не смыкаются. Клапан признан функционально непригодным, иссечен вместе с хордами и верхушками резко гипертрофированных папиллярных мышц. Имплантирован искусственный клапан сердца (ИКС) Carbo Medica в митральную позицию.

В октябре 2000 года больная прошла обследование в клинике факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. Состояние удовлетворительное. Бледность кожных покровов и слизистых. Одышки в покое нет. Пульс 60 в мин., ритмичный, удовлетворительного наполнения, АД 95/55 мм.рт.ст. Тоны сердца: I тон > II тона на верхушке короткий систолический шум в точке Боткина-Эрба без проведения в другие аускультативные точки. Ритм работы протеза в митральной позиции. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный, печень не выступает из-под края реберной дуги по l. medioclavicularis dextra. Периферических отеков нет.

ЭКГ от 25.09.00 (13.30) после операции (рис. 1б): по сравнению с ЭКГ от 1996 года появляются признаки более выраженного отклонения электрической оси P влево и увеличивается продолжительность зубца P до 0.12 сек, что свидетельствует о гипертрофии (дилатации) левого предсердия. Присоединение блокады передне-верхнего разветвления левой ножки пучка Гиса ($\alpha = -60^\circ$) меняет характер ЭКГ – появляются R в отведении I и aVL, а также S в левых грудных отведениях, однако патологические зубцы Q в тех же отведениях остаются, амплитуда зубцов T значительно уменьшается, намечается тенденция к деформации T в отведе-

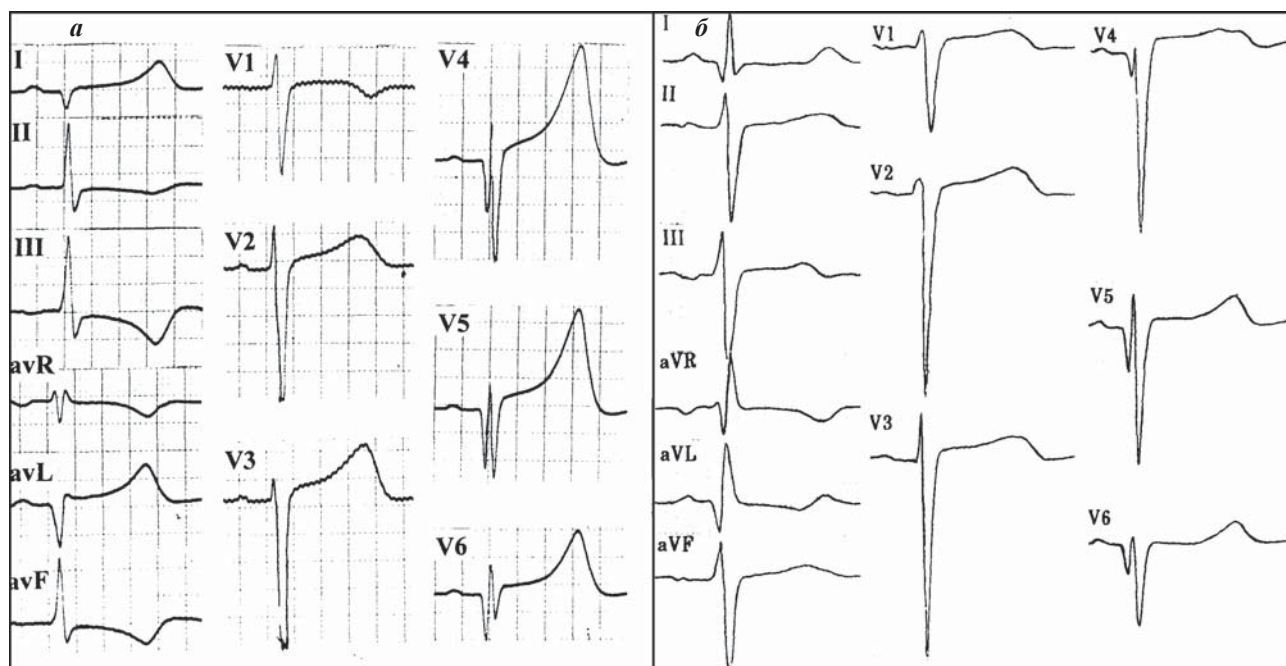


Рис. 1. ЭКГ больной Б.: а - до операции (05.10.1996), б - после операции (13:15 25.09.2000 г.).

ниях V_3 , V_4 (+-+). Появляется небольшая депрессия сегмента ST в отведениях I, aVL, V_3 , V_6 . Заключение: синусовый ритм. Блокада передне-верхнего разветвления левой ножки пучка Гиса. Указание на увеличение левого предсердия. ЭКГ – признаки асимметричной ГЛЖ – гипертрофии межжелудочковой перегородки. Умеренные проявления систолической перегрузки ЛЖ.

При повторной съемке ЭКГ через 15 мин. перед выполнением велоэргометрии (ВЭМ) заре-

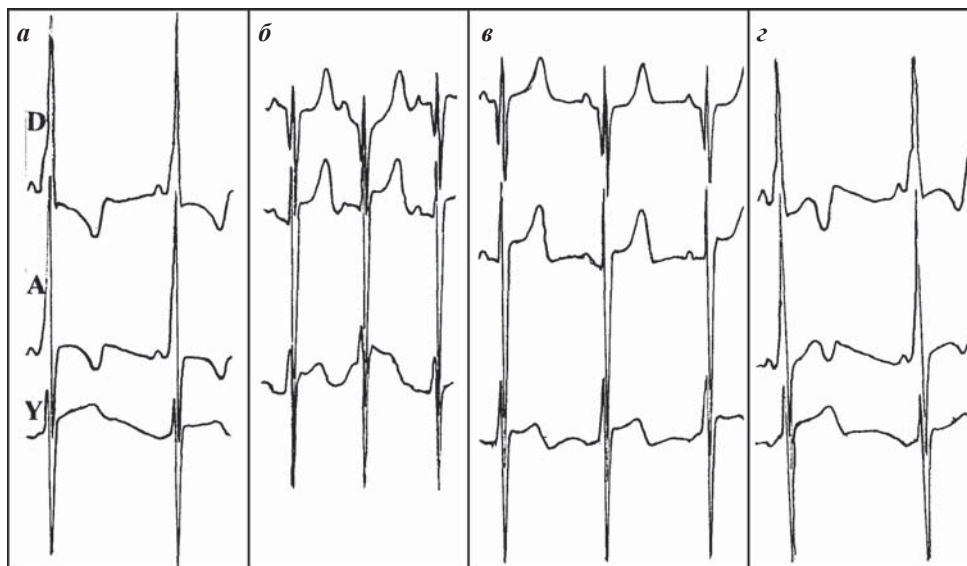


Рис. 2. Результаты велоэргометрии больной Б.: а - до нагрузки (65 уд/мин), б - на высоте нагрузки, в, г - восстановительный период.

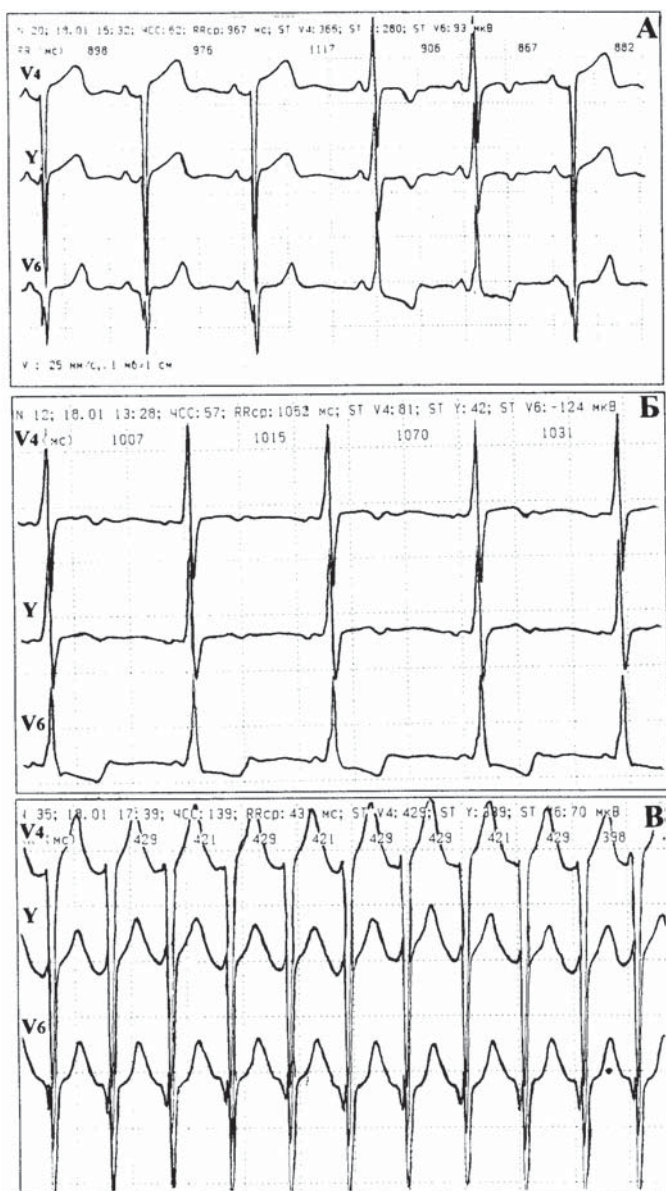


Рис. 3. Фрагменты холтеровского мониторирования больной Б. (18.01.2001 г): а - ЧСС 62 уд/мин, б - ЧСС 57 уд/мин, в - ЧСС 139 уд/мин.

гистрирован интермиттирующий феномен WPW (рис. 2а), который в ходе нагрузочной пробы (при ЧСС 80 уд/мин и больше) перестал определяться (рис. 2б), что косвенно может свидетельствовать о достаточно длинном рефрактерном периоде дополнительного пути, что, по-видимому, способствовало благоприятному течению феномена WPW. Причиной прекращения ВЭМ у пациентки на 3-ей минуте I ступени нагрузки (50 Вт) послужила общая усталость и возникшая одышка, что указывает на низкую толерантность к нагрузке. Нарушений ритма во время нагрузочного теста не было. Динамика АД: до нагрузки – 90/60 мм рт.ст., на высоте нагрузки – 110/65 мм рт.ст. Восстановительный период без особенностей (рис. 2в). Признаки WPW вернулись на 5 минуте восстановительного периода при ЧСС > 60 в 1 мин. (рис. 2г).

При проведении холтеровского мониторирования максимальная ЧСС – 198, минимальная – 46 уд/мин. Феномен WPW носил интермиттирующий характер, в основном наблюдалось нормальное АВ проведение. Зарегистрированы единичные одиночные суправентрикулярные и желудочковые комплексы. Патологических изменений сегмента ST не зафиксировано (рис. 3).

ЭхоКГ от 02.10.2000. Полости сердца не расширены. Асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ (ЗСЛЖд – 1.09 см; МЖПд – 2.12 см; ИММЛЖ – 172.31 г/м²). Максимально гипертрофированный участок ЛЖ – МЖП. Структура протезированного клапана представляет неизмененной, гемодинамически значимой регургитации не выявлено. Признаки нарушения диастолической функции по рестриктивному типу. Очевидных нарушений локальной сократимости не выявлено, ФВ – 80%. Допплер КГ: лоцируется пульмональная регургитация, короткая трикуспидальная регургитация, отмечается ускорение кровотока в выносящем тракте ЛЖ до 2 м/сек. Заключение: асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ с небольшой обструкцией выносящего тракта в покое (градиент давления в выно-

сящем тракте 16 мм рт.ст.). Нормально функционирующей протез митрального клапана (рис 4).

Диагноз: Семейная обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия. Операция: миотомия с частичной миоэктомией МЖП и протезированием митрального клапана II 1999 г. Врожденная дисплазия соединительной ткани. Феномен WPW. Сердечная недостаточность II ф.кл. NYHA.

В этом клиническом наблюдении с клинически доказанным вариантом семейной обструктивной ГКМП представлено сочетание феномена WPW и ГКМП, что согласно сведениям литературы встречается в 10% случаев. За развитие ГКМП в сочетании с синдромом WPW

отвечает область на хромосоме 7q3 [5]. На протяжении многих лет ведущим в клинике было наличие фиксированной обструкции выходного тракта ЛЖ (ОВТ_{ЛЖ}), которая, как известно, изначально обусловлена средне-систолическим противостоянием митрального клапана и гипертрофированных стенок ЛЖ и МЖП. Появление ОВТ_{ЛЖ} у таких пациентов стимулирует прогрессирование гипертрофии ЛЖ в области его основания, что способствует дальнейшему росту градиента давления в выходном отделе ЛЖ [6]. Кроме ОВТ_{ЛЖ} расстройства внутрисердечной гемодинамики в данном клиническом наблюдении представлены нарушением диастолической функции по рестриктивному типу и прогрессировани-

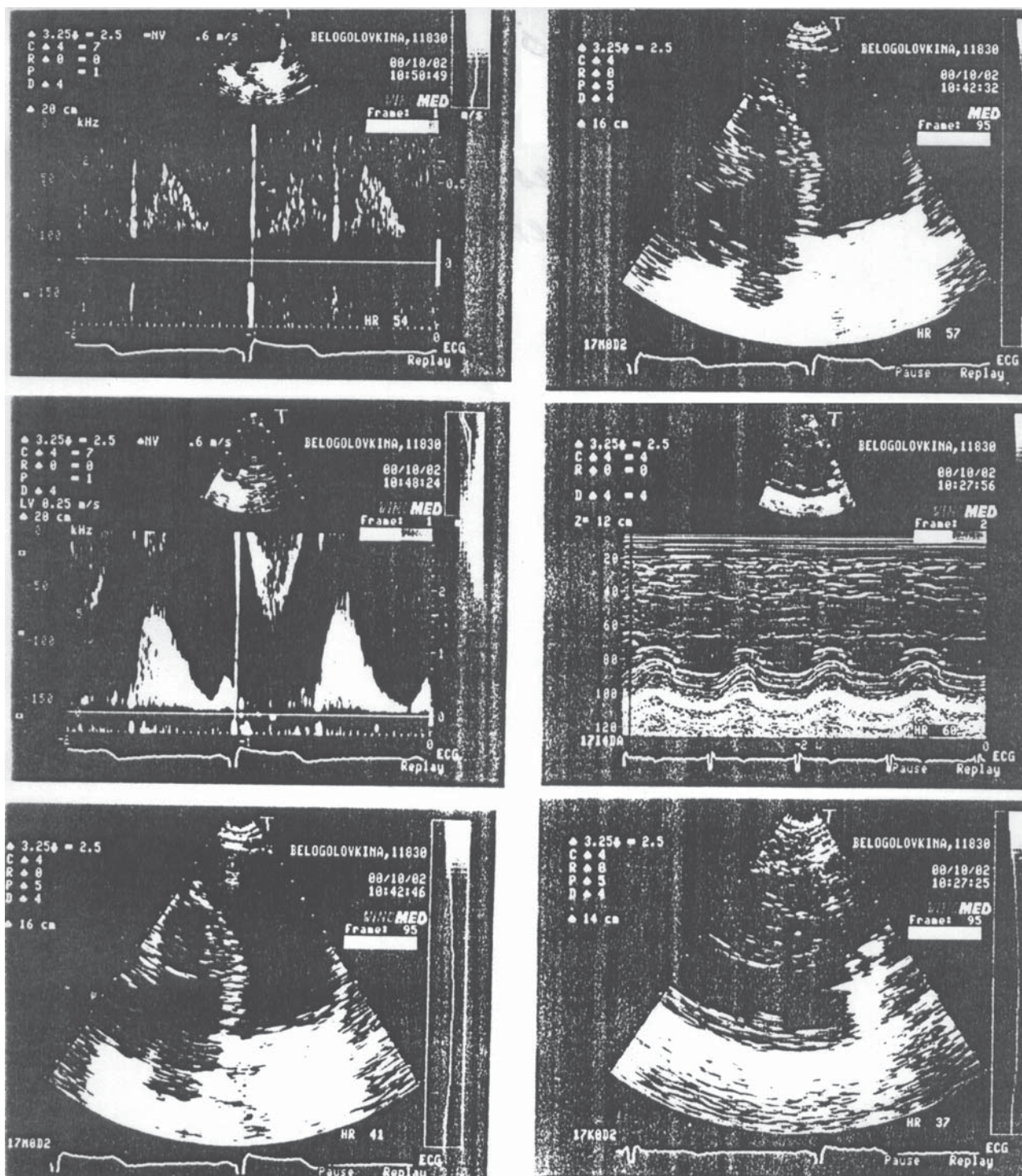


Рис 4. Эхокардиограмма больной Б. после операции.

ем митральной недостаточности, которая на момент операции соответствовала III степени. Механизмы возникновения и прогрессирования митральной недостаточности могут быть самыми разнообразными, однако, почти все они так или иначе связаны с ОВГ_{ЛЖ}. Наличие миксоматозной дегенерации створок митрального клапана является дополнительным фактором, способствующим увеличению тяжести митральной регургитации.

Полученный нами интраоперационный миокард после окраски по Ван-Гизону был проанализирован на предмет соотношения мышечного и стромального компонентов в зоне сегментарной гипертрофии миокарда МЖП и сосочковой мышцы ЛЖ. В зоне сегментарной гипертрофии МЖП выявлено значительное увеличение стромального компонента. Это соотношение составляет 175/169 условных единиц, соответственно 50.8 и 49.2 %. Степень “disarray” (неупорядоченное расположение миофибрилл и КМЦ) приближается к IV (рис 5). Для сосочковой мышцы ЛЖ соотношение мышечного компонента к стромальному составляет 289/57 соответственно 84.4 и 15.6 %. Имеет место II степень “disarray”, нормальный ход мышечных волокон составляет около 50% проанализированной площади миокарда. Площадь стромального компонента в зоне сегментарной гипертрофии МЖП, по нашим данным, приблизительно в 3 раза больше, чем в сосочковой мышце желудочка, 169/57 соответственно 49.2 и 15.6 %.

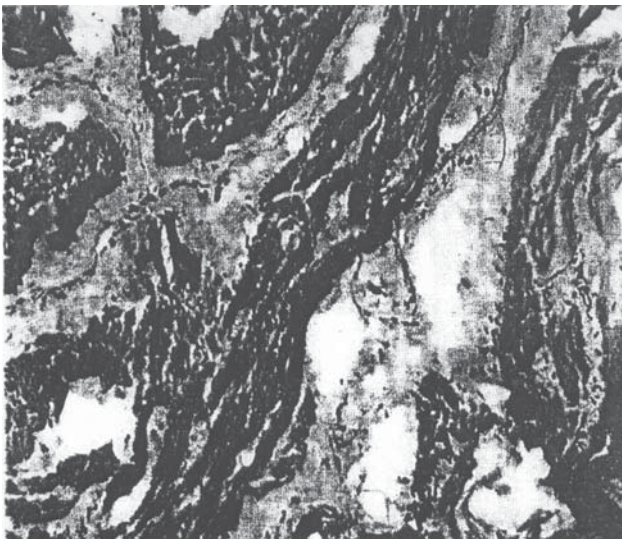


Рис. 5. Гистологический препарат миокарда больной Б. (окраска по Ван-Гизону). Феномен disarray IV степени.

Выявленный в данном наблюдении рестриктивный тип нарушения диастолической функции является характерным и обязательным признаком ГКМП. Тяжесть нарушений диастолической функции в значительной мере определяется состоянием стромы, т.е. наличием и выраженностью фиброза (интерстициального, репаративного, периваскулярного и т.д.). В последние годы с помощью тканевой Допплер ЭхоКГ (ТДЭ) получены доказательства глубоких нарушений не только диастолической, но и систолической функции, классически определяемой как нормальная и “супернормальная”. При этом важно, что тяжелая систолическая дисфункция, определяемая на тканевом уровне, имеет место в условиях нормально-го трансмитрального кровотока и даже при отсутствии

гипертрофии ЛЖ [3]. Новый взгляд на состояние систолической функции при ГКМП, полученной с помощью ТДЭ, полностью согласуется с результатами изучения миокарда на тканевом уровне, выявляющими у этих больных неупорядоченное расположение кардиомиоцитов, миофибрилл и увеличение стромального компонента [7]. “Сверхнормальная” систолическая функция (динамика ФВ у нашей больной 88%; 80%) является, по всей видимости, одним из механизмов обеспечения насосной функции в особых условиях структурного ремоделирования миокарда больных ГКМП.

Ангинозными приступами страдает большинство больных ГКМП. Причем, как правило, это приступы стенокардии напряжения. Происхождение стенокардитических приступов связано с ишемией миокарда, тяжесть которой, при отсутствии обструктивного атеросклероза крупных коронарных артерий определяется выраженностью нарушений диастолической функции, величиной градиента давления в выходном тракте ЛЖ, наличием дистальной ангиопатии (диспластическое поражение интрамуральных артерий и артериол) [4]. Ишемия миокарда у детей с обструктивной ГКМП ассоциируется с наличием артериальной гипотонии, что, по данным J.Brugada (1998), чаще встречается при мутациях гена тяжелых цепей β -миозина [2]. Артериальная гипотония усугубляет степень нарушения перфузии резко гипертрофированного миокарда, что, возможно, приводит КМЦ к гибели по механизму некроза и/или апоптоза.

Течение заболевания у наблюдаемой нами пациентки во многом соответствует литературным данным: снижение толерантности к физическим нагрузкам и отсутствие улучшения их переносимости при уменьшении градиента давления в выходном тракте левого желудочка (динамика показателей градиента давления выходного тракта ЛЖ в до- и постоперационном периоде), наличие артериальной гипотонии и болевого синдрома по типу эквивалентов стенокардии, “disarray” тяжелой степени [2, 5, 7, 8].

Наиболее неблагоприятными для прогноза показателями у данной больной являются:

- семейный анамнез внезапной смерти;
- тяжелая степень “disarray” как самостоятельный маркер внезапной смерти, независимый от аритмогенеза;
- риск тромбоэмболических осложнений;
- наличие выраженной асимметричной гипертрофии миокарда (гипертрофия МЖП);
- признаки сердечной недостаточности II ф.кл. NYHA;
- симптоматическая артериальная гипотензия;
- рестриктивный тип нарушения диастолической функции по ЭХО КГ;
- эквиваленты стенокардитических болей.

Лечение больных ГКМП, как почти любой генетически обусловленной патологии, может быть только паллиативным. В тоже время хирургическое вмешательство является наиболее радикальным подходом к лечению больных ГКМП. Оно рассчитано на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности. Хирургический подход включает трансортальную миотомию и открытую миотомию с миоэктомией межжелудочковой перегородки, а также протезирование митрального клапана. Показанием к протезированию митрального клапана яв-

ляется наличие выраженных структурно-функциональных повреждений, которые являются причиной гемодинамически значимой митральной регургитации и участвуют в формировании ОВТ_{лж}, что, собственно, и имело место у наблюдаемой нами пациентки. В последние годы для уменьшения градиента давления в выходном отделе ЛЖ признана эффективной нехирургическая миокардиальная редукция (НХМР) межжелудочковой перегородки. Согласно опубликованным результатам анализа клинического наблюдения за 42 пациентами ОГКМП в течении 1 года после проведения НХМР, эта процедура считается безопасной в плане влияния на прогрессирование нарушений ритма и проводимости [6]. Ввиду наличия грубых структурных изменений митрального клапана, показания к НХМР у нашей пациентки отсутствовали. До 1996 года (14 лет) у больной наблюдалось малосимптомное течение заболевания и была оправдана выжидательная тактика. С 1996-98 гг. проводилась монотерапия атенололом в суточной дозе 37.5 мг. На фоне назначения бета-блокаторов самочувствие первое время несколько улучшилось, прекратились приступы тахикардии при физической нагрузке, улучшилась ее переносимость.

Терапию бета-блокаторами у больных ГКМП используют максимально широко. Бета-блокаторы снижают выраженность коронарной недостаточности, существенно ослабляют симпатическое влияние на миокард. Теоретически является привлекательным их способность подавлять гипертрофию миокарда и оказывать антиаритмический эффект. Однако, вследствие закономерного прогрессирования заболевания в феврале 1999 года больной потребовалась хирургическая коррекция.

Назначение антикоагулянтов в постоперационном периоде (фенилин в суточной дозе 45 мг) продиктовано необходимостью осуществлять профилактику тромбоэмболических осложнений. В последние годы является оправданным назначение таким больным курантила в

суточной дозе 150 мг, так как получены данные о положительном влиянии этого препарата на перфузию миокарда и улучшение переносимости физических нагрузок. На фоне длительного приема курантила у описываемой больной последние полгода отсутствуют приступы стенокардии напряжения. Попытка терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл в суточной дозе 5 мг) вызвала развитие симптоматической артериальной гипотонии (снижение артериального давления до 60/40 мм.рт.ст.), что исключило дальнейшее использование этих препаратов. С учетом данных J.Brugada (1998) об усугублении перфузионных нарушений в миокарде детей ОГКМП в условиях артериальной гипотонии, к назначению ИАПФ надо относиться с осторожностью, несмотря на их способность подавлять гипертрофию миокарда и улучшать симптомы застойной сердечной недостаточности [2].

Наличие протеза в митральной позиции, сложные нарушения ритма, относительно малоподвижный образ жизни способствуют увеличению риска тромбоэмболических осложнений, несмотря на проводимую терапию антикоагулянтами. Учитывая неблагоприятный прогноз, зависящий от различных причин, и, в частности, нарушений ритма и проводимости, теоретически, в перспективе лечение данной больной может быть дополнено электрокардиотерапией: имплантацией двухкамерного кардиостимулятора и внутрисердечного дефибриллятора [6].

Потребность в адекватных и своевременных методах терапии у больных ГКМП почти всегда определяется наличием жизненных показаний. Назрела необходимость создания единого национального банка данных, обмена информацией о каждом конкретном клиническом случае ГКМП. Представляется целесообразным более широкое использование практикующими врачами руководства по общим вопросам врачебной тактики при семейных и sporadических формах заболевания [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bonne G., Carrier L., Richard P. et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy: from mutation to functional defects. // *Circ.Res.* 1998. Vol. 83. - 580-593
2. Brugada J. Sudden death in hypertrophic myocardiopathy. // *Rev.Esp.Cardiol.* 1998. Vol.51. -991-996
3. Cardium N., Longo S., Candido A. et al. Hypertrophic cardiomyopathy: systolic and diastolic long axis function. Abstr. // *European Heart J.* 2000. V.21. -340
4. Elliot P.M., Rosano G.M., Gill J.S. et al. Changes in coronary sinus pH during dipyridamole stress in patients with hypertrophy cardiomyopathy. // *J.Heart.* 1996. Vol.75. -179-183
5. Macrac C.E. Familial hypertrophic cardiomyopathy with Wolf-Parkinson-White syndrome maps to a locus on chromosome 7 q 3. // *Clin.Invest.* 1995. Vol. 99. -1216-1220
6. Ommen S.R., Nishimura R.A. A Physicians Guide to the Treatment of the Hyperthrophic Cardiomuopathy. *Heart Views.* // 2000. Vol. 1.-393-401
7. Vamava A., Elliot P.M., Sharma S. et al. Disarray as a marker of risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Abstr. // *European Heart J.* 1999. Vol.20. - 622
8. Ziemssen P., Faber L., Seggewiss H. et al. Age-related of exercise capacity with hypertrophic cardiomyopathy. Abstr. // *European Heart J.* 1999. Vol.20. - 623