

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.127-06

АРИТМОГЕННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Л. А. Бокерия*, М. И. Берсенёва, Д. А. Маленков

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л.А. Бокерия) РАМН, Москва

Первоначально термином «кардиомиопатия» (КМП) обозначались первичные заболевания миокарда неопределенной этиологии. В 1995 г. группой экспертов ВОЗ разработана новая классификация, согласно которой кардиомиопатии определяются как заболевания миокарда, ассоциированные с его дисфункцией. Среди кардиомиопатий, согласно этой классификации, выделяют первичные (генетические, смешанные и приобретенные) и вторичные (являющиеся частью генерализованного, системного заболевания) формы. По морфологическим и функциональным критериям наследственные КМП подразделяются на четыре первичные формы: гипертрофическую (ГКМП), дилатационную (ДКМП), рестриктивную (РКМП) и аритмогенную правожелудочковую (АПКМП) кардиомиопатии. Позднее был добавлен синдром некомпактного миокарда левого желудочка (ЛЖ). К вторичным КМП относятся кардиомиопатии, например, в исходе ишемической болезни сердца и гипертонической болезни. При этом каждая из кардиомиопатий является не отдельной нозологической формой, а представляет собой четко очерченный синдром, включающий определенный морфофункциональный и клинико-инструментальный симптомокомплекс.

Основными клиническими проявлениями заболевания являются сердечная недостаточность, боли в грудной клетке, нарушения ритма сердца, синкопальные состояния. Болезнь характеризуется неуклонным прогрессирующим течением с высоким риском развития тяжелых, жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС). При этом первым и единственным проявлением заболевания может стать внезапная смерть.

Данная статья посвящена аритмогенным осложнениям гипертрофической кардиомиопатии.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Гипертрофическая кардиомиопатия – одна из основных и наиболее распространенных форм первичных кардиомиопатий. ГКМП – это ауто-

сомно-доминантное заболевание, характеризующееся гипертрофией левого и изредка – правого желудочков, которая чаще асимметрична и сопровождается неправильным, хаотичным расположением мышечных волокон [30]. К настоящему времени известны 10 белковых компонентов сердечного саркомера, выполняющих контрактильную, структурную или регуляторную функции, дефекты которых наблюдаются при ГКМП. Причем в каждом гене множество мутаций могут быть причиной заболевания (полигенное мультиаллельное заболевание). Мутации могут определяться как минимум в 23 ГКМП-ассоциированных генах, что позволяет выделить генетические подтипы ГКМП: миофиламент-ассоциированная ГКМП, Z-диск-ассоциированная ГКМП, ГКМП, ассоциированная с болезнью накопления, ГКМП, ассоциированная с митохондриальной дисфункцией, и др. У больных гипертрофической кардиомиопатией с одинаковыми генетическими дефектами установлена связь повышенного риска внезапной смерти и значительного увеличения массы миокарда с DD-генотипом гена АПФ, в отличие от его ID- и H-генотипов (Lechin M. и соавт., 1994).

Около половины всех больных гипертрофической кардиомиопатией умирают внезапно; причинами смерти являются желудочковые нарушения ритма или прекращение гемодинамики вследствие полного исчезновения полости левого желудочка при его усиленном сокращении и сниженном наполнении.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГКМП

ГКМП характеризуется гипертрофией стенок (более 1,5 см) левого и/или в редких случаях – правого желудочков. Чаще гипертрофия носит асимметричный характер (за счет утолщения межжелудочковой перегородки) – около 90% всех случаев гипертрофической кардиомиопатии. Кроме того, выделяют симметричную или концентрическую гипертрофию. В зависимости

* Адрес для переписки: e-mail: leoan@online.ru

от наличия обструкции выносящего тракта левого желудочка выделяют также обструктивную и необструктивную формы ГКМП, что имеет важное значение для выбора тактики лечения. Приблизительно у 25–50% больных ГКМП не наблюдается обструкции, мы в данной статье будем рассматривать все случаи первичной гипертрофии миокарда.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВСС И ГКМП

По данным ЭхоКГ-скрининга, ГКМП является одним из наиболее частых тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний и встречается в 0,2% случаев (1:500) во взрослой популяции во всех этнических группах [13, 18, 21]. В США приблизительно 500 000 человек страдают ГКМП. В развитых странах от внезапной сердечной смерти умирает больше людей, чем от внезапной смерти в результате поражения других органов. В США внезапно умирают примерно 1000 человек ежедневно и более 300 000 – ежегодно [12], причина большинства этих внезапных смертей в старшей и средней возрастных группах связана с заболеваниями коронарных артерий. Среди молодых лиц наиболее распространенными причинами внезапной сердечной смерти являются тяжелые кардиомиопатии, такие как ГКМП, АПКМП [12].

В популяционном исследовании причин внезапной смерти у лиц молодого возраста, проведенном в Австралии, более 50% таких случаев были связаны с заболеваниями сердца [22]. ГКМП – одна из наиболее частых причин ВСС в США среди лиц моложе 30 лет. Она же является наиболее частой причиной ВСС среди спортсменов (36%), при этом у 50% из них не было никаких клинических проявлений заболевания [12]. Большинство случаев ВСС во время спортивных мероприятий происходит среди мужчин, и в 90% они возникают после физических нагрузок [12]. К примеру, в Италии наиболее частой причиной ВСС среди молодого населения является АПКМП, затем ГКМП, что может быть объяснено или генетической предрасположенностью населения к АПКМП, или качественной своевременной диагностикой и профилактикой ГКМП [10,12]. В настоящее время установлено, что при ГКМП ежегодный уровень ВСС составляет 1%, а у многих больных ГКМП симптомы заболевания длительно не проявляются [15, 23, 30].

ДИАГНОСТИКА ГКМП

Стандартная двухмерная доплер-эхокардиография является методом выбора для диагностики ГКМП. С помощью эхокардиографии возможно определить область и степень гипертрофии, анатомию и функцию клапанного и подклапанного

аппарата митрального клапана и оценить систолическую и диастолическую функцию сердца. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца используется как дополнительный метод диагностики ГКМП при неоднозначных данных, полученных при эхокардиографии. МРТ сердца, особенно с применением гадолиниевого контрастирования, позволяет выявить наличие и процент интрамиокардиального фиброза. Гипертрофическая кардиомиопатия характеризуется наличием «необъяснимой» и часто асимметричной, диффузной или сегментарной гипертрофии миокарда, недилатированным и гипердинамичным левым желудочком при наличии или отсутствии обструкции выходного отдела ЛЖ.

Толщина свободной стенки левого желудочка меньше 12 мм является нормальной для взрослых пациентов. Толщина свободной стенки левого желудочка 13–15 мм расценивается как пограничная гипертрофия ЛЖ, толщина стенки ≥ 15 мм свидетельствует о наличии ГКМП. Однако в постановке диагноза нельзя ориентироваться только на величину измеренных значений при эхокардиографии, что неизбежно приведет к ошибкам в диагностике. К примеру, пациенты могут иметь нормальную толщину свободной стенки левого желудочка и генетически подтвержденную ГКМП (так называемую непенетрацию или неэкспрессивность в данный момент), в то же время спортсмены при отсутствии каких-либо генетических нарушений могут, тем не менее, иметь утолщение стенки левого желудочка, превышающее пороговое значение в 15 мм.

ГКМП может быть разделена как минимум на четыре анатомических, морфологических варианта в зависимости от кривизны межжелудочковой перегородки: сигмовидная перегородка, среднежелудочковая форма, апикальная форма и нейтральная форма перегородки (рис. 1). У детей толщина стенки вычисляется как два и более стандартных отклонения от среднестатистической величины, рассчитанной в зависимости от площади поверхности тела, то есть величина $Z=2$ и более.

При генетическом обследовании популяции пациентов с ГКМП выявлено, что при сигмовидной (S-образной) морфологии МЖП мутации в гене, кодирующем белки миофиламента, обнаруживаются в 8% случаев, при среднежелудочковой форме гипертрофии МЖП – в 79%, при апикальной форме – в 32% и при нейтральной форме – в 41% случаев.

Инвазивные методы исследования обычно используются для диагностики сопутствующей ИБС и решения вопроса об объеме оперативного вмешательства, включая трансплантацию сердца в терминальной стадии болезни.

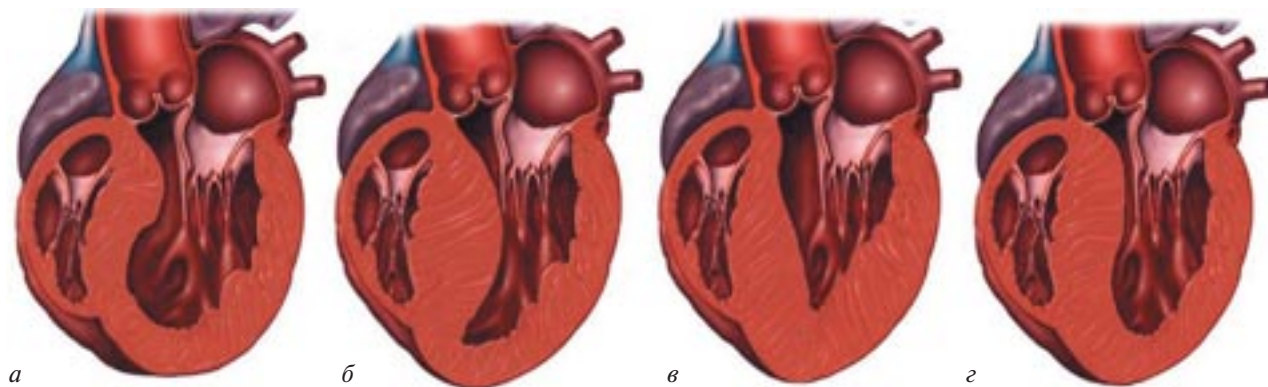


Рис. 1. Классификация ГКМП:

a – сигмовидная (S-образная) морфология МЖП; *б* – среднежелудочковая форма гипертрофии МЖП; *в* – апикальная форма; *г* – нейтральная форма

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ГКМП

Наиболее характерными признаками ГКМП при общегистологическом исследовании являются наличие значительно увеличенных, аномально развитых кардиомиоцитов, их очаговая дезориентация (аномальное развитие миофибрилл), преждевременная гибель гипертрофированных клеток с замещением их соединительной тканью (заместительный склероз и интерстициальный фиброз) и патологией мелких интрамуральных сосудов [13, 21]. Кроме того, патологический процесс не ограничивается миокардом, а зачастую распространяется на аппарат митрального клапана. Участки с дезориентированно развитыми кардиомиоцитами варьируют от небольших фрагментов миокарда до значительного вовлечения сердечной мышцы.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГКМП

К основным патофизиологическим механизмам ГКМП, обусловленным главным образом гипертрофией левого желудочка и определяющим течение заболевания, относятся: а) изменение систолической функции левого желудочка; б) образование динамического градиента давления в полости левого желудочка; в) нарушения диастолических свойств левого желудочка; г) ишемия миокарда; д) изменения электрофизиологических свойств миокарда, связанные с повышенным риском возникновения аритмий и внезапной смерти.

Как показано на рисунке 2, изгнание крови (пунктир) с большой скоростью вследствие гипердинамического сокращения левого желудочка и сужения его пути оттока из-за гипертрофии базальной части межжелудочковой перегородки вызывает образование в начале систолы сил Вентури, втягивающих переднюю и заднюю створки мит-

рального клапана в просвет выносящего тракта по направлению к перегородке (стрелка). Систолическое движение задней створки кпереди обусловлено либо ее удлинением, либо смещением в полость левого желудочка на большее расстояние по сравнению с передней створкой вследствие смещения клапанного кольца. Соприкосновение створок с межжелудочковой перегородкой в середине систолы образует препятствие на пути оттока крови из левого желудочка, что сопровождается возникновением поздней митральной регургитации.

Как видно из рисунка 3, гипертрофия левого желудочка, субаортальная обструкция, нарушения диастолических свойств и ишемия миокарда тесно взаимосвязаны и потенцируют друг друга.

Определение относительного вклада этих механизмов в дисфункцию миокарда в каждом случае с помощью клинко-физиологических исследований имеет важное значение для оптимизации коррекции гемодинамических расстройств и клинических проявлений ГКМП, а также профилактики ее возможных осложнений.

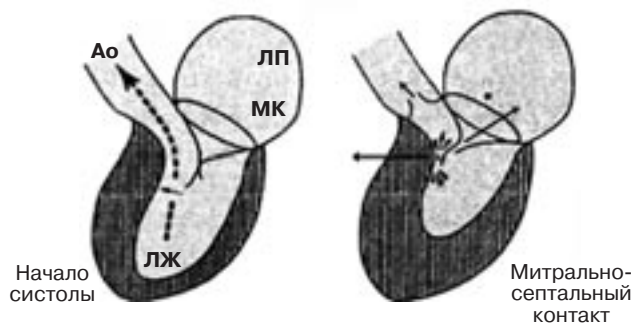


Рис. 2. Механизм систолического движения створок митрального клапана кпереди при обструктивной ГКМП [1]:

Ао – аорта; ЛП – левое предсердие; МК – митральный клапан

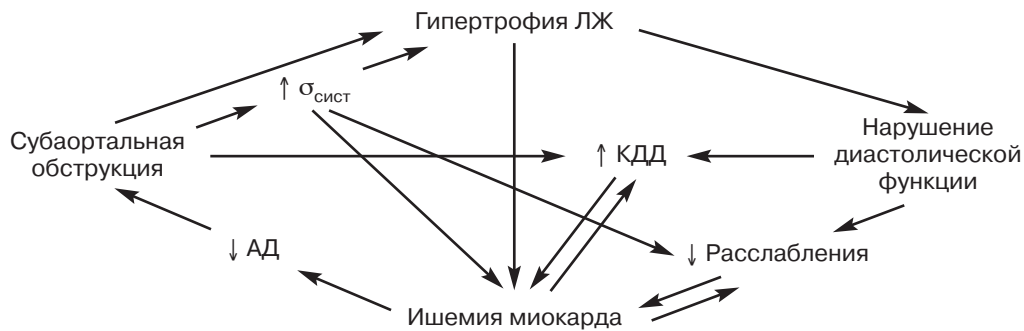


Рис. 3. Основные патофизиологические механизмы ГКМП [1]:

$\sigma_{\text{сист}}$ — систолическое стеночное напряжение; КДД — конечное диастолическое давление

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ГКМП И ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Общепризнанной является концепция о преимущественно наследственной природе ГКМП, при этом основной тип наследования — аутосомно-доминантный, однако встречаются и аутосомно-рецессивный тип наследования, и спонтанные внутриутробные мутации. Семейный анамнез заболевания ГКМП выявляется в 33 — 50% всех случаев, оставшуюся часть составляют спорадические формы (у больного нет родственников, имеющих гипертрофию миокарда). Считается, что спонтанные формы ГКМП имеют также генетическую причину, то есть вызваны случайными и/или неустановленными мутациями.

Впервые точная локализация гена, ответственного за возникновение ГКМП, на 14-й хромосоме была установлена в 1989 г. J. Jarcho и соавт. Этим геном оказался ген, кодирующий синтез изоформы β -тяжелых цепей миозина — сократительных белков, образующих толстые нити саркомера и составляющих около 30% всех белков сердца. Таким образом, гипертрофическая кардиомиопатия определяется как «заболевание саркомера» или, если говорить более точно, «заболевание миофиламентов», при котором в толстых, средних и тонких миофиламентах, составляющих саркомер, определяются сотни мутаций. В то же время мутации белков Z-диска, белков, участвующих в транспорте кальция, и мутации, ответственные за развитие болезни нарушения накопления гликогена, также задействованы в патогенезе ГКМП [13].

Среди различных этнических групп пациентов с ГКМП наиболее распространенными генетическими подтипами являются носители генов MYH7, MYBPC3 и TNNT2, которые составляют 15–25%, 15–25% и <5% всех случаев заболевания ГКМП соответственно [3, 26–28]. По опубликованным данным Mayo Clinic, примерно у 40% пациентов с

клиническими проявлениями ГКМП была выявлена мутация в одном из восьми генов, кодирующих белки миофиламентов. Это позволило внедрить генетическое тестирование ГКМП, с исследованием двух наиболее распространенных генетических подтипов: MYH7 и MYBPC3 [3, 26–28].

Миссенс-мутации белков, не связанных с саркомером, включая гамма-2-регуляторную субъединицу AMP-активированной протеинкиназы, кодируемую геном PRKAG2, и лизосомальный мембранный протеин 2, кодируемый геном LAMP2, также ассоциированы с ГКМП [7]. ГКМП, развившаяся в результате мутации гена PRKAG2, проявляется незначительной гипертрофией миокарда, аномалиями развития проводящей системы и аккумуляции гликогена в миоцитах и при этом отсутствием характерной пространственной дезориентации кардиомиоцитов. У этих пациентов развивается предвозбуждение желудочков и прогрессирование блокады проводящей системы сердца [6]. Мутации в гене LAMP2 приводят к развитию болезни накопления гликогена (синдром Данона), которая проявляется на стандартной электрокардиограмме наличием выраженной гипертрофии и предвозбуждением желудочков [13, 18]. Генетическое тестирование на наличие PRKAG2- и LAMP2-типов ГКМП уже доступно в клинике [14]. Помимо упомянутых выше первичных генетических причин развития ГКМП экспрессия этих генов может изменяться из-за перестановки одного нуклеотида, расположенного в кодирующей или регуляторной части других генов, не говоря уже о других вторичных причинах [5, 20].

Ценность генетического тестирования колеблется от 30 до 70% в зависимости от группы исследуемых пациентов с ГКМП. Частота генетического выявления ГКМП выше при наличии случаев заболевания в семье, тяжелой гипертрофии, ранней манифестации заболевания и при наличии имплантированного КВД. Более того, частота выяв-

ления в наибольшей степени зависит, а по данным мультивариантного анализа — зависит исключительно от представленной морфологии МЖП [9]. Опять же, восемь генов, кодирующих белки миофиламента, используемые в предложенном тесте, определяются в 8% случаев при сигмовидной МЖП и до 80% случаев — при МЖП со среднежелудочковой обструкцией [9]. Эти два анатомических/морфологических подтипа представляют собой наиболее часто встречающиеся клинические виды ГКМП, что позволяет предположить возможную роль генетического тестирования, основанного на предварительных данных ЭхоКГ.

У пациентов с генетическими мутациями, характерными для ГКМП, наблюдаются различные уровни экспрессивности и возрастная зависимость пенетрантности генов. К примеру, наличие MYBP3-генотипа ассоциировалось с поздним развитием гипертрофии. В то же время в другом крупном исследовании не было возрастной разницы при первичной диагностике гипертрофии между MYBP3-ГКМП и MYN3-ГКМП.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГКМП

Клиническая картина гипертрофической кардиомиопатии нередко недооценивается из-за большого разнообразия: от асимптомного течения (в 35–50% случаев) до развития тяжелой сердечной недостаточности, аритмий и внезапной смерти. Возраст развития клинических проявлений варьирует от младенческого до 90 лет, при этом у большинства пациентов манифестация заболевания возникает в юном или раннем взрослом возрасте (до 25 лет) [18, 21]. 25% пациентов доживают до возраста 75 лет и старше [16, 17]. ГКМП одинаково часто встречается среди мужчин и женщин, однако нередко несвоевременно выявляется среди женщин, представителей бедных слоев населения.

Основными жалобами больных являются боль в грудной клетке (30–40%), одышка (40–50%), сердцебиения (около 50%), приступы головокружений и обмороки (10–40%). Эти жалобы относительно чаще встречаются и более выражены при распространенной гипертрофии ЛЖ, чем при ограниченной, и при наличии внутрижелудочковой обструкции, чем при ее отсутствии.

По данным суточного мониторирования ЭКГ, аритмии отмечаются у 75–90% больных ГКМП [16]. Частота их обнаружения возрастает с увеличением длительности мониторинга, в связи с чем наиболее надежным считается 72-часовая регистрация ЭКГ.

Клиническое течение ГКМП гетерогенно и зависит от комплекса структурных и функциональных факторов. К первым относятся локализация и

выраженность гипертрофии левого желудочка и его ремоделирование, а ко вторым — наличие и выраженность динамической субаортальной обструкции, диастолической дисфункции миокарда, его ишемии и нарушений ритма. У одних больных симптомы заболевания отсутствуют в течение всей жизни, у других рано развивается сердечная недостаточность, а третьи умирают внезапно, зачастую на фоне полного благополучия. Необструктивные формы ГКМП в целом обладают более благоприятным течением, меньшей выраженностью ограничения функционального состояния и большей продолжительностью периодов стабилизации.

Наиболее распространенными осложнениями ГКМП являются нарушения ритма и проводимости и внезапная остановка кровообращения. Значительно реже наблюдаются застойная бивентрикулярная сердечная недостаточность, инфекционный эндокардит и тромбоэмболии.

АРИТМИИ И АРИТМОГЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ ГКМП

Особенностью течения ГКМП является угроза внезапной остановки кровообращения. В структуре причин летальных исходов на ее долю приходится в среднем 67% [15, 23]. Хотя ни один клинический, морфологический или гемодинамический показатель не позволяет выявлять больных, которым угрожает внезапная смерть, имеются указания на ее возможную связь с несколькими факторами [1, 2]. К ним относятся: молодой возраст, отягощенный семейный анамнез по случаям внезапной смерти среди родственников, синкопальные состояния в анамнезе, перенесенная ранее симптоматическая желудочковая тахикардия, резко выраженная субаортальная обструкция в покое, возникновение ишемии миокарда и артериальной гипотензии при нагрузочных пробах, выраженная и распространенная гипертрофия миокарда, эпизоды нестойкой желудочковой тахикардии при холтеровском мониторировании ЭКГ, индукция стойкой желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков при электрофизиологическом исследовании, первичная электрическая нестабильность миокарда желудочков, ригидная тахикардия, наджелудочковые и желудочковые тахиаритмии, брадиаритмии в результате дисфункции синусного узла и блокад сердца, острые нарушения гемодинамики.

Основной причиной внезапной смерти больных ГКМП в настоящее время считается первичная электрическая нестабильность сердца — фибрилляция желудочков.

ГКМП характеризуется наличием участков фиброза в миокарде, нарушением архитектоники клеток и наличием гипертрофированных/диспластич-

ных миоцитов, что создает неомогенную и нестабильную, проаритмогенную электрическую основу [25, 29], которая может быть обусловлена особенностями морфологических изменений в миокарде (его дезорганизацией, фиброзом), предрасполагающими к повторному входу волны возбуждения; преждевременным возбуждением желудочков через латентные добавочные проводящие пути, обнаруживаемые у отдельных больных; ишемией миокарда. Локальная неомогенность приводит к развитию механизма риентри [5]. Вариабельность пространственной организации межклеточных соединений, трансмуральная и транссептальная дисперсия вектора реполяризации, межклеточных соединений, внутриклеточного гомеостаза ионов кальция приводят к неомогенности распространения потенциала действия. Предпосылки к нарушению процесса реполяризации предрасполагают к возникновению поздней и ранней деполяризации, что является источником экстрасистол. Малые следовые потенциалы в желудочках с низкой амплитудой и высокой частотой представляют собой аномалии распространения импульса и могут привести к риентри аритмии.

Пациенты с увеличенной полостью предсердий из-за наличия клапанной патологии или перегрузки объемом предрасположены к развитию наджелудочковых аритмий, особенно фибрилляции предсердий (ФП) [21]. У некоторых больных наджелудочковые тахикардии могут спровоцировать желудочковые нарушения ритма. Такие условия, как электролитный дисбаланс вследствие диуретической терапии и удлинение интервала $Q-T$, а также проаритмические свойства антиаритмических препаратов, которые часто назначаются больным с ГКМП, могут ускорить развитие этих аритмий.

Патофизиологические нарушения, приводящие к ВСС, включают наджелудочковые тахикардии, синус-арест, желудочковые тахикардии, ишемию миокарда и внезапные изменения гемодинамики из-за физических и эмоциональных причин.

Например, по данным D. Anderson и соавт. (1983 г.), желудочковые нарушения ритма удавалось вызвать у 14 (82,4%) из 17 пациентов с ГКМП по сравнению примерно с 20% в случае ИБС. Среди больных, перенесших внезапную остановку кровообращения, L. Fananapazir и S. Epstein (1991 г.) индуцировали желудочковую тахикардию или фибрилляцию желудочков в 70% случаев. Значительная частота индукции желудочковых аритмий отмечена также у пациентов с отягощенным семейным анамнезом, в котором были указания на внезапную смерть (57%), и страдающих обмороками (49%) (Fananapazir L. и соавт., 1989). Следует отметить, однако, что в подавляющем большинст-

ве случаев ГКМП-индуцируемая желудочковая тахикардия носит полиморфный характер, что может быть связано со свойственной этому заболеванию неомогенностью внутрижелудочкового проведения из-за обширных участков хаотично расположенных кардиомиоцитов и множественных очагов фиброза. У части больных ГКМП внезапная сердечная смерть, по-видимому, обусловлена первичными нарушениями проводимости. Так, имеются наблюдения развития стойкой асистолии желудочков у больных ГКМП с синдромом слабости синусового узла, а также в связи с возникновением полной атриовентрикулярной блокады (Tagik A. и соавт., 1973, и др.). По данным L. Fananapazir и S. Epstein (1991 г.), среди перенесших внезапную остановку кровообращения с успешной реанимацией дисфункция синусового узла отмечалась в 47% случаев, нарушения проводимости по системе Гиса—Пуркинье — в 23% и удлинение атриовентрикулярной проводимости — в 3% случаев. Возникновению фатальных брадиаритмий может способствовать также частое применение для лечения симптоматических больных медикаментозных препаратов, угнетающих функцию синусового и атриовентрикулярного узлов, таких, как β -адреноблокаторы, верапамил и дилтиазем. Реальной причиной внезапной смерти при ГКМП является острое нарушение гемодинамики — резкое снижение выброса крови в аорту, вплоть до его полного прекращения. Оно может быть обусловлено внезапным увеличением обструкции под действием таких положительных инотропных факторов, как физическая нагрузка и эмоциональное напряжение, а также под действием гиповолемии и артериальной гипотензии. Последнюю могут вызвать физическая нагрузка вследствие неадекватного снижения периферического сосудистого сопротивления и патологическая активация барорецепторного рефлекса, сопровождаемая брадикардией.

Фибрилляция предсердий. Фибрилляция предсердий — наиболее частая наджелудочковая аритмия, наблюдаемая при ГКМП [21]. В конечном счете у 20–25% пациентов с ГКМП развивается пароксизмальная или постоянная форма ФП, что связано с увеличением полости левого предсердия и митральной недостаточностью [19, 21, 24]. Пациенты более старшего возраста, с постоянно повышенным систолическим и конечным диастолическим давлением в левом желудочке, наличием диастолической дисфункции более предрасположены к постоянной форме ФП вследствие увеличения полости левого предсердия [19]. Молодые пациенты с выраженной обструкцией путей оттока из левого желудочка также имеют высокий риск развития пароксизмальной формы ФП. Развитие фибрилляции предсердий при

ГКМП ассоциируется с прогрессирующей сердечной недостаточностью и прогрессированием самого заболевания [19]. Из-за повышенного риска развития тромбоэмболических осложнений антикоагулянтная терапия (например, варфарином) должна назначаться как можно раньше (уже после одного-двух зарегистрированных пароксизмов ФП). У некоторых пациентов наджелудочковые тахикардии могут спровоцировать желудочковые нарушения ритма [8], однако в настоящее время нет достаточных доказательств, говорящих о связи ФП и внезапной сердечной смерти при ГКМП. Тем не менее наличие ФП ассоциировано со смертностью от сердечной недостаточности и развитием инсульта. Амiodорон является препаратом выбора для профилактики пароксизмов ФП, в то же время при постоянной форме ФП следует назначать препараты, контролирующие ритм сердца, бета-блокаторы и верапамил [21]. В настоящее время нет единого мнения в отношении методов хирургического лечения фибрилляции предсердий: радиочастотная абляция, хирургический «лабиринт» или имплантация предсердного дефибриллятора [24].

Другие предсердные тахикардии. При ГКМП также развиваются наджелудочковая тахикардия, АВ-блокада и синусовая брадикардия. Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта тоже может наблюдаться при ГКМП. Более того, наличие этого синдрома при ГКМП может свидетельствовать о ее связи с болезнью накопления гликогена вследствие наличия мутаций в гене PRKAG2 [6].

Желудочковые аритмии. Желудочковые аритмии являются наиболее распространенными аритмиями у больных ГКМП. При холтеровском мониторинговании они регистрируются в 50–83% случаев. Примерно в 50% случаев желудочковые аритмии протекают бессимптомно и выявляются лишь при длительном мониторинговании ЭКГ. В исследовании, включившем 178 взрослых пациентов с ГКМП, 90% имели желудочковые нарушения ритма, в том числе раннюю деполяризацию желудочков (88%), куплеты желудочковых экстрасистол (42%), неустойчивые пароксизмы ЖТ (31%) и пароксизмы суправентрикулярной тахикардии (37%), выявленные при рутинном суточном мониторинговании ЭКГ (холтер) [4].

Брадикардии. Брадикардия может привести к синкопальному состоянию и является менее частой причиной внезапной смерти. Установлено, что брадикардия чаще встречается у пациентов с гипертрофией средней и нижней части межжелудочковой перегородки. У некоторых пациентов с брадикардиями есть необходимость в имплантации кардиостимулятора. Рутинное амбулаторное наблюдение имеет низкую положительную (9%) и

высокую отрицательную (95%) прогностическую ценность определения риска ВСС [4].

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГКМП

Гипертрофическая кардиомиопатия ответственна за более чем половину всех случаев внезапной сердечной смерти у молодых людей в возрасте до 25 лет. Общая смертность в этой группе составляет менее 1%, но в подгруппе пациентов высокого риска достигает 5–10% в год [16].

В настоящее время нет ни одного клинического, морфологического, генетического или электрофизиологического показателя, который бы являлся единственным надежным предиктором риска внезапной сердечной смерти у больных ГКМП. В действительности к группе пациентов высокого риска развития ВСС относятся пациенты, которые уже перенесли внебольничную остановку сердечной деятельности или фибрилляцию желудочков. К установленным «малым» факторам риска относятся: аномальная реакция артериального давления на физическую нагрузку, выраженная гипертрофия, семейный анамнез внезапной сердечной смерти и эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии, выявленные при суточном холтеровском мониторинговании ЭКГ, необъяснимые эпизоды потери сознания, особенно при занятиях спортом [15, 16, 23]. В дополнение к вышеперечисленному на течение заболевания оказывают влияние уровень фиброза, диагностированные при МРТ сердца с гадолином генетическая предрасположенность и обструкция выводящего отдела из левого желудочка.

Таким образом, ранняя диагностика заболевания, включающая в том числе и ДНК-диагностику, дает возможность предвидеть развитие заболевания до появления его симптомов, что позволит осуществлять раннее наблюдение за пациентом и уменьшить вероятность неблагоприятного исхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосова, Е. Н. Кардиомиопатии / Е. Н. Амосова. — Киев: Книга плюс, 1999. — 421 с.
2. Мухарлямов, Н. М. Кардиомиопатии / Н. М. Мухарлямов. — М.: Медицина, 1990. — 288 с.
3. Ackerman, M. J. Genetic testing for risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy and long QT syndrome: Fact or fiction? / M. J. Ackerman // *Curr. Opin. Cardiol.* — 2005. — Vol. 20. — P. 175–181.
4. Adabag, A. S. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy / A. S. Adabag, S. A. Casey, M. A. Kuskowski et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 45. — P. 697–704.
5. Antzelevitch, C. Molecular genetics of arrhythmias and cardiovascular conditions associated with arrhythmias / C. Antzelevitch // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 1259–1272.
6. Arad, M. Genetic studies link glycogen storage to mechanism of familial WPW / M. Arad, A. R. Perez-Atayde, I. P. Moskowitz

- et al. // Keystone Symposia on Molecular Biology of Cardiac Disease. — Keystone, CO, 2004.
7. *Arad, M.* Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy / M. Arad, B. J. Maron, J. M. Gorham et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 362–372.
 8. *Attari, M.* Role of invasive and noninvasive testing in risk stratification of sudden cardiac death in children and young adults: An electrophysiologic perspective / M. Attari, A. Dhala // *Pediatr. Clin. North. Am.* — 2004. — Vol. 51. — P. 1355–1378.
 9. *Binder, J.* Echocardiography-guided genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy: Septal morphological features predict the presence of myofibrillar mutations / J. Binder, S. R. Ommen, B. J. Gersh et al. // *Mayo Clin. Proc.* — 2006. — Vol. 81. — P. 459–467.
 10. *Corrado, D.* Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart / D. Corrado, C. Basso, G. Thiene // *Cardiovasc. Res.* — 2001. — Vol. 50. — P. 399–408.
 11. *Elliott, P. M.* Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy / P. M. Elliott, J. R. Gimeno Blanes, N. G. Mahon et al. // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357. — P. 420–424.
 12. *Ellsworth, E. G.* The changing face of sudden cardiac death in the young / E. G. Ellsworth, M. J. Ackerman // *Heart Rhythm.* — 2005. — Vol. 2. — P. 1283–1285.
 13. *Franz, W. M.* Cardiomyopathies: From genetics to the prospect of treatment / W. M. Franz, O. J. Muller, H. A. Katus // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358. — P. 1627–1637.
 14. Harvard Medical School—Partners Healthcare Center for Genetics and Genomics. Laboratory for Molecular Medicine: Tests. Available at <http://www.hpcgg.org/LMM/tests.jsp>.
 15. *Klein, G. J.* Primary prophylaxis of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, and dilated cardiomyopathy / G. J. Klein, A. D. Krahn, A. C. Skanes et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2005. — Vol. 16. — P. S28–34 (Suppl. 1).
 16. *Maron, B. J.* American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines / B. J. Maron, W. J. McKenna, G. K. Danielson et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 42. — P. 1687–1713.
 17. *Maron, B. J.* Hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review / B. J. Maron // *J. Am. Med. Assoc.* — 2002. — Vol. 287. — P. 1308–1320.
 18. *Maron, B. J.* Proposal for contemporary screening strategies in families with hypertrophic cardiomyopathy / B. J. Maron, J. G. Seidman, C. E. Seidman // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 44. — P. 2125–2132.
 19. *Olivotto, I.* Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy / I. Olivotto, F. Cecchi, S. A. Casey et al. // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 2517–2524.
 20. *Perkins, M. J.* Gene-specific modifying effects of pro-LVH polymorphisms involving the renin-angiotensin-aldosterone system among 389 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy / M. J. Perkins, S. L. Van Driest, E. G. Ellsworth et al. // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 2457–2462.
 21. *Poliac, L. C.* Hypertrophic cardiomyopathy / L. C. Poliac, M. E. Barron, B. J. Maron // *Anesthesiology.* — 2006. — Vol. 104. — P. 183–192.
 22. *Puranik, R.* Sudden death in the young / R. Puranik, C. K. Chow, J. A. Duflo et al. // *Heart Rhythm.* — 2005. — Vol. 2. — P. 1277–1282.
 23. *Roberts, R.* Current concepts of the pathogenesis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy / R. Roberts, U. Sigwart // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112. — P. 293–296.
 24. *Spirito, P.* Management of hypertrophic cardiomyopathy / P. Spirito, C. Autore // *BMJ.* — 2006. — Vol. 332. — P. 1251–1255.
 25. *Tomaselli, G. F.* Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure / G. F. Tomaselli, E. Marban // *Cardiovasc. Res.* — 1999. — Vol. 42. — P. 270–283.
 26. *Van Driest, S. L.* Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy / S. L. Van Driest, V. C. Vasile, S. R. Ommen et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 44. — P. 1903–1910.
 27. *Van Driest, S. L.* Sarcomeric genotyping in hypertrophic cardiomyopathy / S. L. Van Driest, S. R. Ommen, A. J. Tajik et al. // *Mayo Clin. Proc.* — 2005. — Vol. 80. — P. 463–469.
 28. *Van Driest, S. L.* Yield of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy / S. L. Van Driest, S. R. Ommen, A. J. Tajik et al. // *Mayo Clin. Proc.* — 2005. — Vol. 80. — P. 739–744.
 29. *Wolf, C. M.* Somatic events modify hypertrophic cardiomyopathy pathology and link hypertrophy to arrhythmia / C. M. Wolf, I. P. Moskowitz, S. Arno et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2005. — Vol. 102. — P. 18123–18128.
 30. *Yetman, A. T.* Management of pediatric hypertrophic cardiomyopathy / A. T. Yetman, B. W. McCrindle // *Curr. Opin. Cardiol.* — 2005. — Vol. 20. — P. 80–83.