Фенотипические варианты гипертрофии левого желудочка при гипертрофической кардиомиопатии

зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, д.мед.н. профессор,
чл.-корр. НАМНУ **Г.А. Игнатенко**
зав. кафедрой терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка,
доц. к.м.н. **Г.Г. Тарадин**
доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка,
доц., к.м.н. **И.В. Ракитская**

V Международный медицинский форум Донбасса «Наука побеждать… болезнь»

Донецк - 2021

ГКМП - определения:

ГКМП – патологическое состояние, при котором морфологическая экспрессия ограничена исключительно сердцем. Оно характеризуется преимущественно гипертрофией ЛЖ при отсутствии других кардиальных, системных, или метаболических заболеваний, способных вызвать выраженность гипертрофии, представленной у конкретного больного, и у которого идентифицирован вариант саркомера (или саркомер-связанный), вызывающего заболевание, или генетическая этиология остаётся неуточненной.

2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy

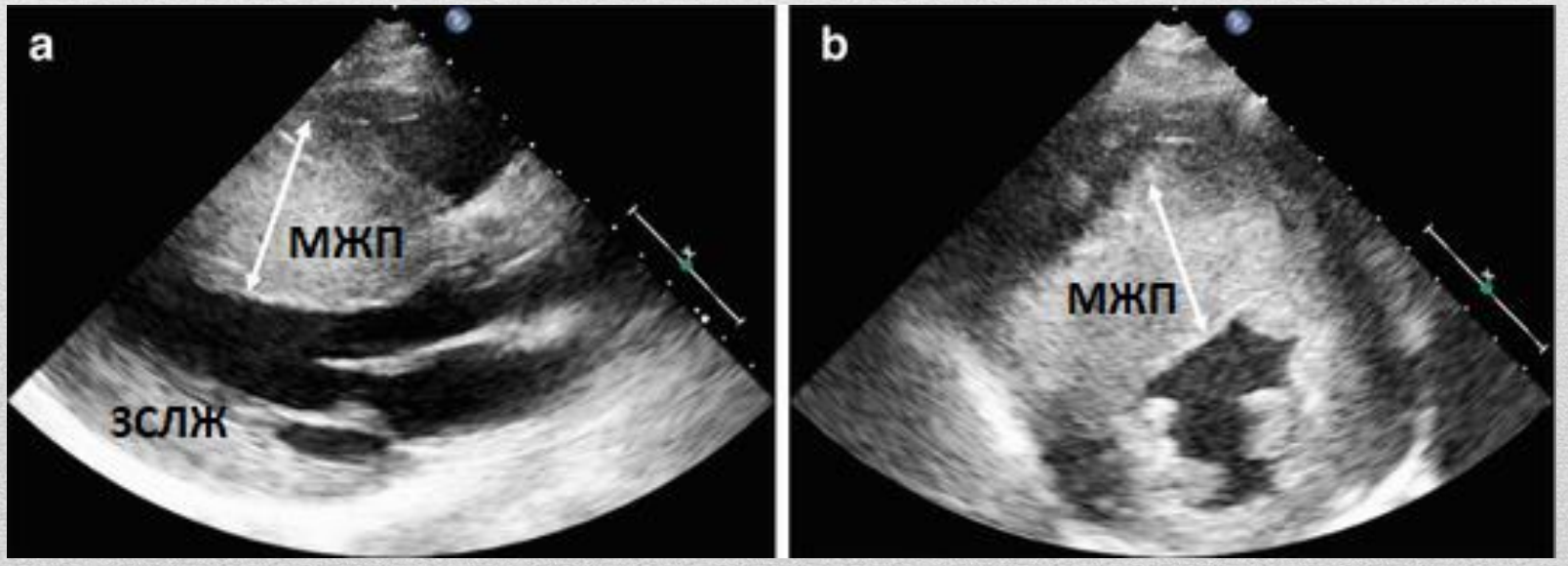
A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines

ГКМП — генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся гипертрофией миокарда левого (более 1,5 см) и/или правого желудочка, чаще асимметрического характера за счёт утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП), что не может объясняться исключительно повышением нагрузки давлением, и возникающее при отсутствии другого сердечного или системного заболевания, метаболического или полиорганного синдрома, связанного с гипертрофией ЛЖ (2020 г.)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Диагностика ГКМП (1)

- Несмотря на то, что ГКМП может быть заподозрена у больного на основании обнаружения систолического шума у левого края грудины, ЭКГ изменений или при сборе семейного анамнеза, клинический диагноз с уверенностью можно поставить у большинства пациентов после применения 2-мерной трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) при обнаружении увеличенной толщины стенки левого желудочка (ЛЖ ≥15 мм) недилатированной полости и отсутствии любого заболевания, способного вызвать гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) такой выраженности (напр., артериальная гипертензия или поражения аортального клапана).



Maron MS et al. Circ Cardiovasc Imaging. 2017;10:e005372.

Диагностика ГКМП (2)

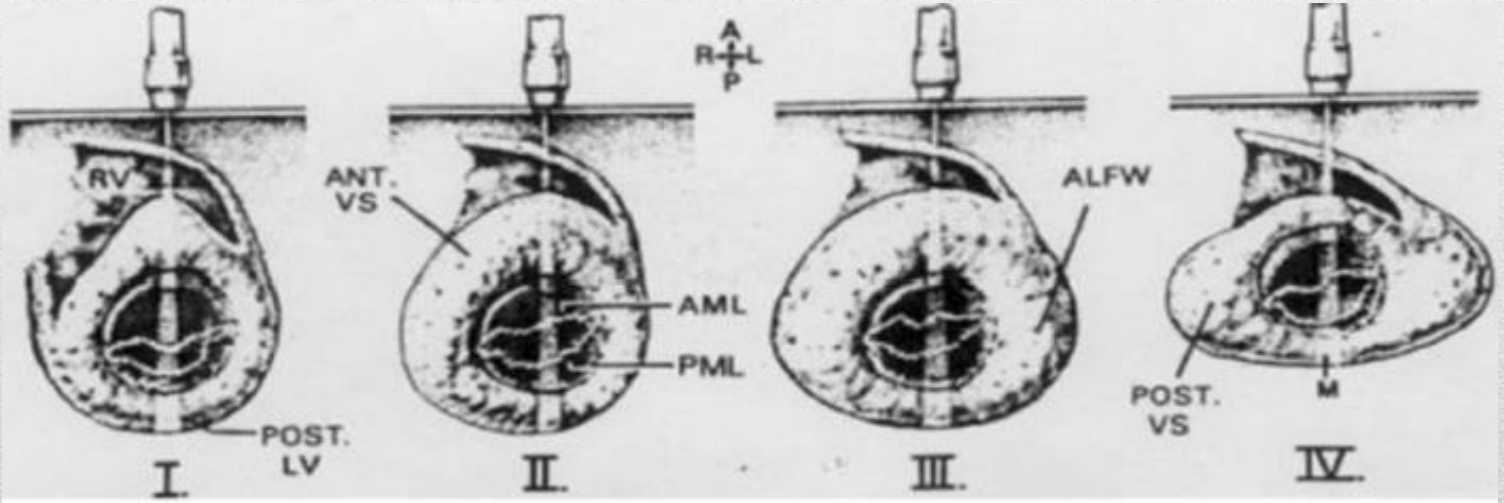
- Ошибочно полагать, что ГКМП проявляется исключительно гипертрофией верхней трети или базальной части МЖП и только с обструкцией выносящего тракта (ВТ) ЛЖ.
- Следует отметить, что это лишь один из вариантов гипертрофического фенотипа. Для ГКМП характерны разнообразные и многочисленные варианты (букв.: “diverse and myriad patterns”) асимметричной гипертрофии ЛЖ, даже у родственных пациентов (хотя однояйцевые близнецы имеют одинаковую морфологию). Как правило, один или несколько сегментов ЛЖ имеют бóльшую толщину, чем другие сегменты, часто с резкой границей в точке перехода по толщине или наблюдаются фрагментированные модели сегментарной гипертрофии. Иногда у некоторых пациентов отмечается вовлечение стенки ПЖ. Следует особо отметить, что

! **ни одна морфологическая форма ГКМП не считается «классической» или типичной для этой патологии.** !

Maron BJ, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. In: Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine. Eds: P.Libby et al. 11th ed. 2019;Vol.2; Part IX; Chap. 78.

Фенотипическая классификация ГКМП (1)

В 1981 г. B.J. Maron et al. предложили классификацию ГКМП, выделив четыре типа. Тип I: гипертрофия базальной части МЖП; тип II: гипертрофия всей перегородки; тип III: гипертрофия МЖП, передней и переднебоковой стенок; IV тип: апикальная гипертрофия ЛЖ:

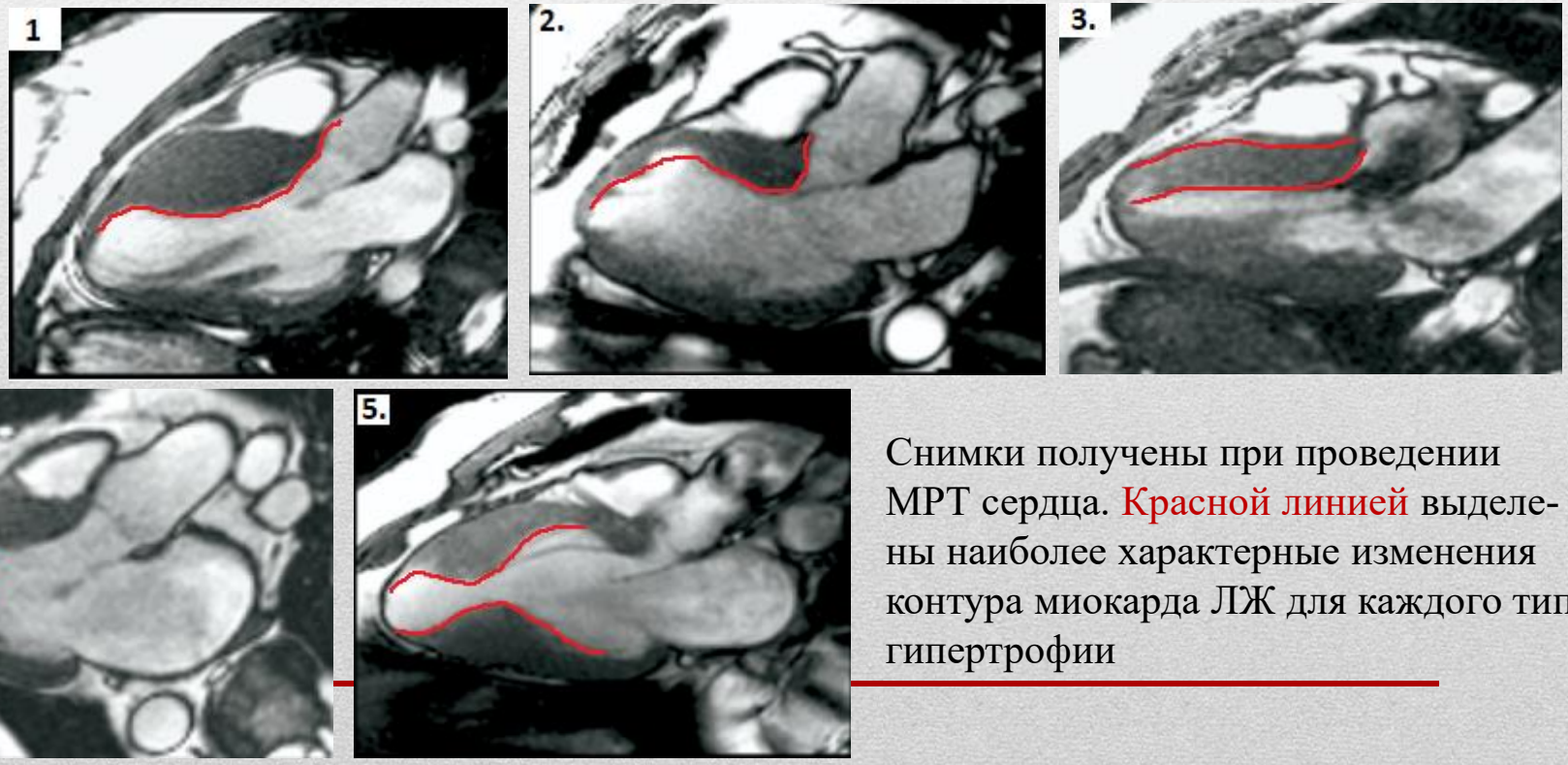


Передне-перегородочная	Вся МЖП	МЖП + по крайней мере часть свободной стенки ЛЖ (задняя, передняя или боковая)	Другие локализации (задняя, верхушка или боковая стенка)

Maron BJ et al. Am J Cardiol. 1981 Sep;48(3):418-28.

Фенотипическая классификация ГКМП (2)

В 2008 г. Syed IA et al. представили 5 основных анатомических подтипов на основе анализа контура МЖП, а также локализации и выраженности гипертрофии: обратная кривизна (рис. 1), сигмовидная перегородка (2), нейтральный контур (3), апикальная форма (4) и средне-желудочковая форма (5):



Снимки получены при проведении МРТ сердца. Красной линией выделены наиболее характерные изменения контура миокарда ЛЖ для каждого типа гипертрофии

Syed IA, et al. JACC: Cardiovasc. Imaging. 2008;1(3):377-9

Актуальность:

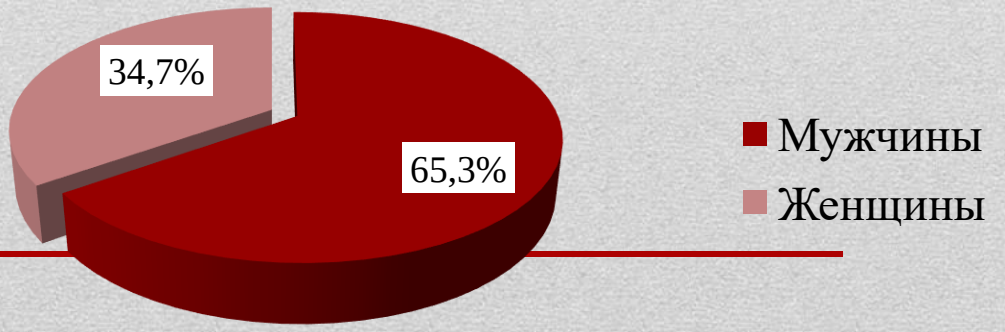
- Несмотря на довольно высокую распространенность ГКМП в общей популяции (1 случай на 200-500 чел.), в настоящее время имеются противоречивые данные о частоте регистрации того или иного варианта гипертрофии ЛЖ.
- Выявление преимущественного гипертрофического фенотипа позволяет дифференцировано подходить к ведению больных, мониторировать развитие средне-желудочковой обструкции или обструкции ВТ ЛЖ, формирование апикальных аневризм, оценивать состояние клапанного аппарата сердца (особенно митрального клапана, папиллярных мышц, сухожильных нитей), наличие дополнительных трабекул, крипт и т.д. Кроме того, идентификация фенотипа позволяет обоснованно обсуждать целесообразность проведения и тип метода септальной редукции (хирургическая миэктомия или алкогольная септальная аблация).

Цель исследования:

- На основании применения двухмерной эхокардиографии оценить частоту встречаемости различных фенотипических вариантов, степень выраженности гипертрофии ЛЖ и распространенность обструкции ВТЛЖ у больных ГКМП с разными вариантами гипертрофической экспрессии.

Материал и методы (1):

- В период с января 2000 по апрель 2021 г. ретроспективно и проспективно были обследованы 150 пациентов с диагнозом ГКМП в возрасте от 18 до 88 лет (средний возраст 61,9 ± 12,9 лет). Из них 98 мужчин и 52 женщины (65,3% и 34,7% соответственно).
- Клинико-инструментальные данные изучены по историям болезни, записям при непосредственных визитах больных в кардиологических отделениях ЦГКБ №1, ГКБ №2, ДОКТМО и ГУ «ИНВХ им. В.К. Гусака».
- Диагноз ГКМП основывался на основе клинических рекомендаций Российского кардиологического общества 2020 г. по обнаружению гипертрофии любого сегмента миокарда ЛЖ (15 мм и более), что не могло быть объяснено исключительно повышением нагрузки давлением, при отсутствии другого сердечного или системного заболевания, метаболического или полиорганного синдрома, связанного с гипертрофией ЛЖ.



Материал и методы (2):

- **Критериями включения являлись**:
  - ✓ Возраст старше 16 лет;
  - ✓ Устное или письменное согласие на проведение эхокардиографического исследования и обработку полученных данных
- **Критерии исключения**:
  - ✓ Отказ от эхокардиографического исследования; неадекватное ультразвуковое окно
  - ✓ Артериальная гипертензия (эссенциальная или вторичная)
  - ✓ Стеноз аортального клапана; аортальная регургитация (более, чем определяемая в пределах смыкания створок аортального клапана и расцениваемая, как физиологическая)
  - ✓ Миокардит (острый или перенесенный в течение последних 6 мес.)
  - ✓ Врожденные пороки сердца
  - ✓ Анамнестические сведения об активной спортивной деятельности, связанной с интенсивными тренировками
  - ✓ Клинические или анамнестические данные о болезни Фабри-Андерсона, LAMP2-кардиомиопатии или болезни Данона, изолированном гликогенозе сердца или синдроме PRKAG2, амилоидозе сердца и др. эндокринных и метаболических заболеваниях, способных вызывать утолщение либо гипертрофию стенок миокарда).

Материал и методы (3):

- Больным, проходившим обследование проспективно, ЭхоКГ выполняли на аппарате «Vivid-3 Pro» производства «General Electrics» фазовым датчиком с частотой 3 МГц в положении больного лёжа на левом боку при спокойном дыхании и на высоте выдоха согласно рекомендациям по выполнению трансторакальной ЭхоКГ American Society of Echocardiography[1] (2019 г.).
- Измерение толщин сегментов ЛЖ выполняли в фазу диастолы, ориентируя ультразвуковой датчик перпендикулярно парастернальной длинной оси (МЖП, задняя стенка ЛЖ), парастернальной короткой оси (отделы МЖП, передняя, боковая и задняя стенка ЛЖ), апикальной оси (2-х и 4-х камерная позиция) для измерения толщины миокарда верхушки ЛЖ.
- Градиент вычисляли по модифицированной формуле Бернулли: градиент = $4V^2$, гдеV – скорость кровотока в ВТЛЖ (м/с). Для измерения скорости кровотока использовали непрерывно-волновой допплеровский режим ЭхоКГ с позиционированием контрольного объёма на уровне ВТЛЖ, максимально приближенному к выступающей части МЖП.
- Обструкция в покое считалась при регистрации градиента ≥30 мм рт. ст.; обструкция при стимуляции – нормальное значение (<30 мм рт. ст.) в покое и ≥30 мм рт. ст. после физической нагрузки; отсутствие обструкции - нормальное значение как в покое, так и после физической нагрузки.

[1] Mitchell C, et al. J Am Soc Echocardiogr. 2019. Jan;32(1):1-64.

Материал и методы (4):

- При определении толщины любого сегмента ЛЖ размером 15 мм и более, вычисляли локализацию и протяженность гипертрофии.
- В дальнейшем проводилось распределение больных в группы с преобладающей морфологической экспрессией согласно предложенных ранее 8 фенотипических вариантов (РКО, 2020г.):

I. Асимметричная форма

1) гипертрофия базальной части МЖП (сигмовидная МЖП)
2) гипертрофия всей МЖП («нейтральная» МЖП)
3) гипертрофия МЖП «обратной кривизны» (гипертрофия преимущественно середины МЖП с выпуклостью по направлению к полости ЛЖ с нормальной толщиной задней стенки ЛЖ)

(продолжение на следующем слайде)

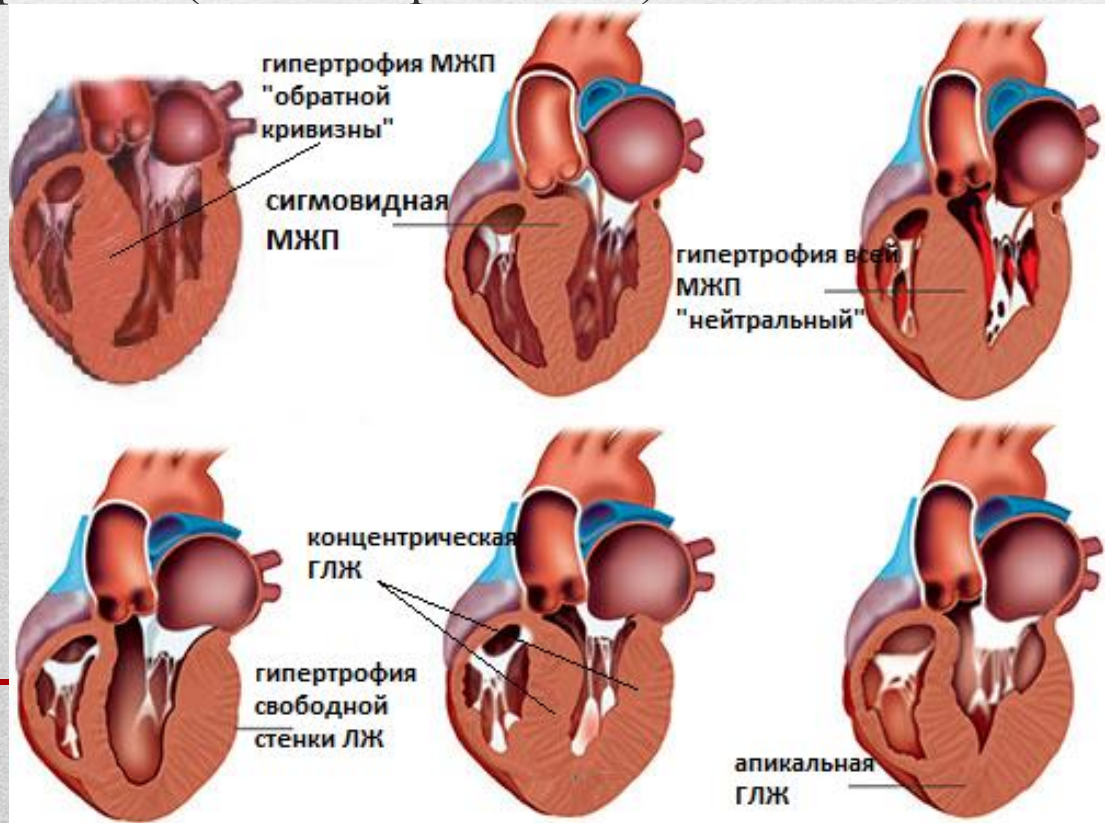
Parato VM, et al. Cardiovascular Ultrasound. 2016;14:30
Гипертрофическая кардиомиопатия. Клин. рекомендации МЗ РФ, 2020; 151.

Материал и методы (5):

4. Комбинированная гипертрофия МЖП и других отделов ПЖ или ЛЖ
5. Апикальная гипертрофия (с или без вовлечения др. сегментов ЛЖ)
6. Средне-желудочковая гипертрофия МЖП наряду с гипертрофией свободной стенки ЛЖ («песочные часы»)
7. Гипертрофия свободной стенки ЛЖ (боковой, задней)

II. Симметричная гипертрофия ЛЖ («концентрическая»)

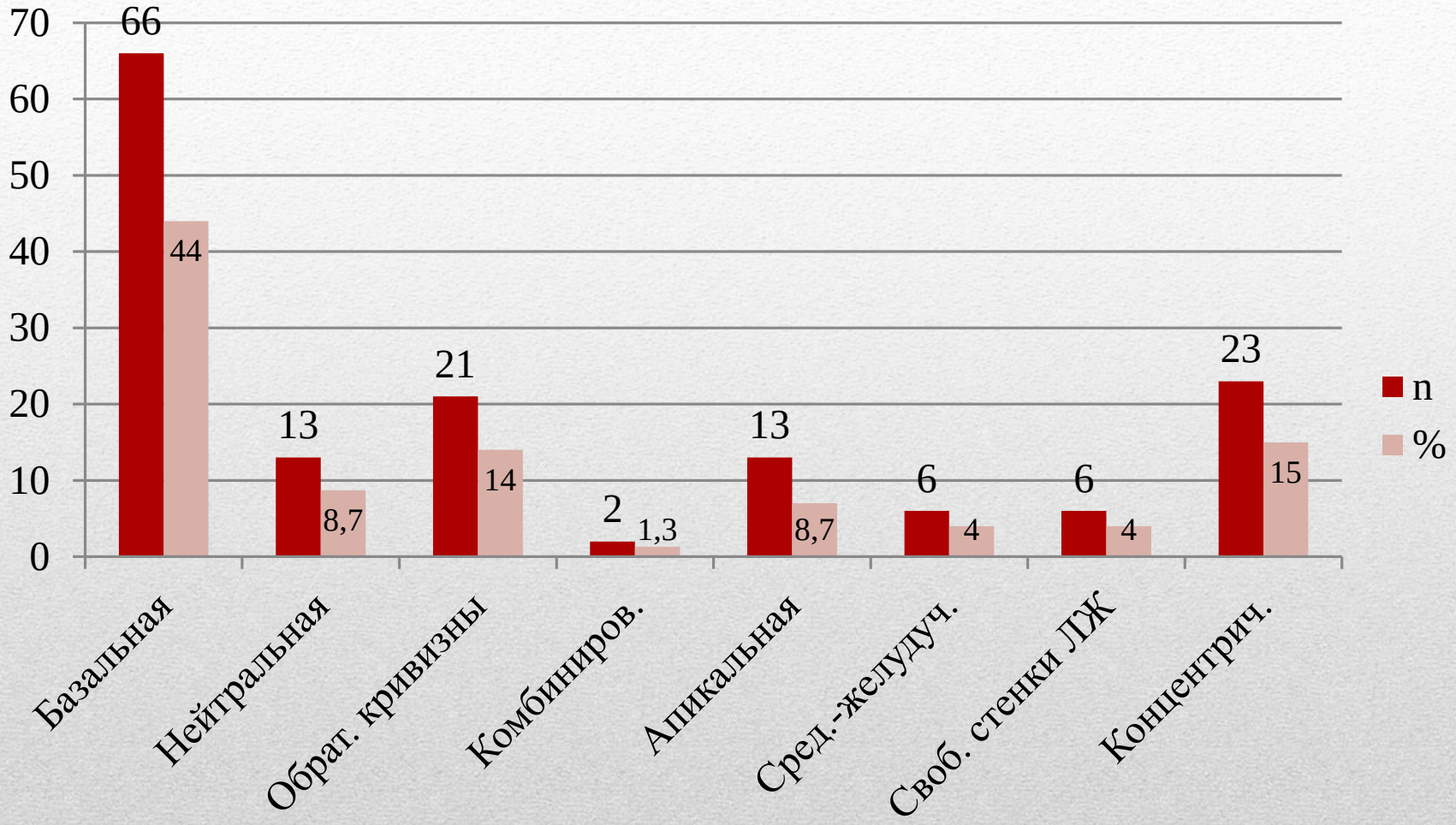
Некоторые фенотипические варианты схематично представлены на рисунке ›››



Результаты (1):

1. При проведении ЭхоКГ всем 150 больным ГКМП выявлено, что наиболее распространенным фенотипическим вариантом была гипертрофия базального отдела МЖП (1 группа, 66 больных, 44%); концентрическая гипертрофия (8 группа) и гипертрофия МЖП по типу обратной кривизны (3 группа) регистрировались примерно с одинаковой частотой – у 23 (15%) и 21 (14%) больного соответственно. С одинаковой частотой выявлены гипертрофия МЖП «нормального типа» (2 группа) и апикальная гипертрофия с или без вовлечения других сегментов ЛЖ (5 группа): у 13 (8,7%) больных. Значительно реже отмечены варианты средне-желудочковой гипертрофии («песочные часы», 6 группа), свободной стенки ЛЖ (передней, нижней, боковой, 7 группа) по 6 (4%) больных и комбинированная гипертрофия МЖП с вовлечением других сегментов ЛЖ (4 группа) – у 2 (1,3%) больных.
2. При анализе распределения фенотипа гипертрофии с учетом пола больных, выявлено, что варианты комбинированной гипертрофии, обратной кривизны и апикальной гипертрофии встречались с примерно одинаковой частотой как среди мужчин, так и женщин. Значительное преобладание мужчин отмечено в остальных 5 группах. При этом группа больных с концентрическим фенотипом представлена 17 мужчинами и 6 женщинами (74% и 26% соответственно).

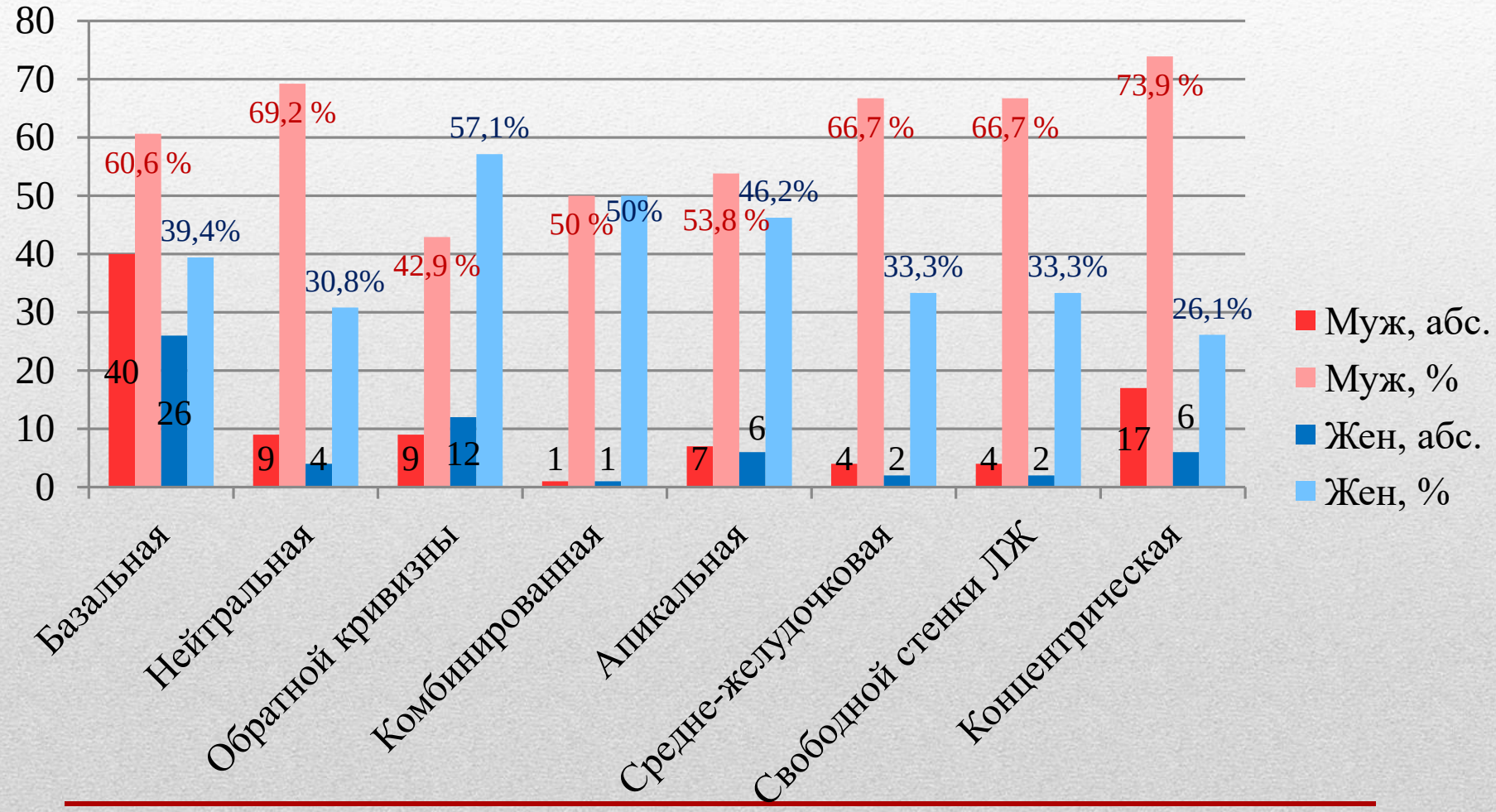
Результаты (2)



Распределение больных по группам в зависимости от фенотипического варианта (в абсолютных значениях, n и процентах - %)

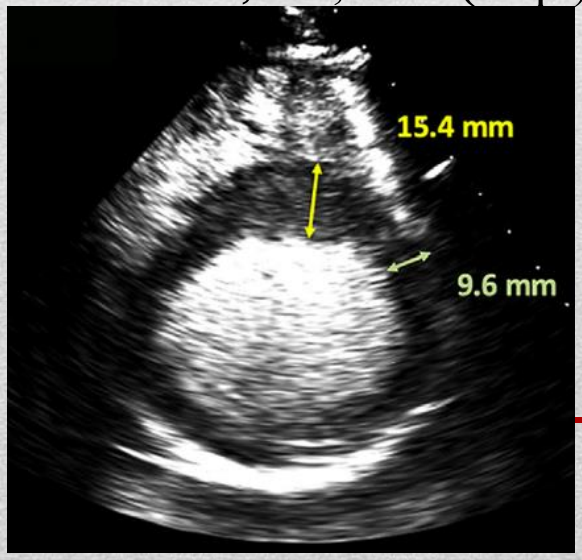
Результаты (3):

Распределение больных в группы фенотипического варианта в зависимости от пола



Результаты (4)

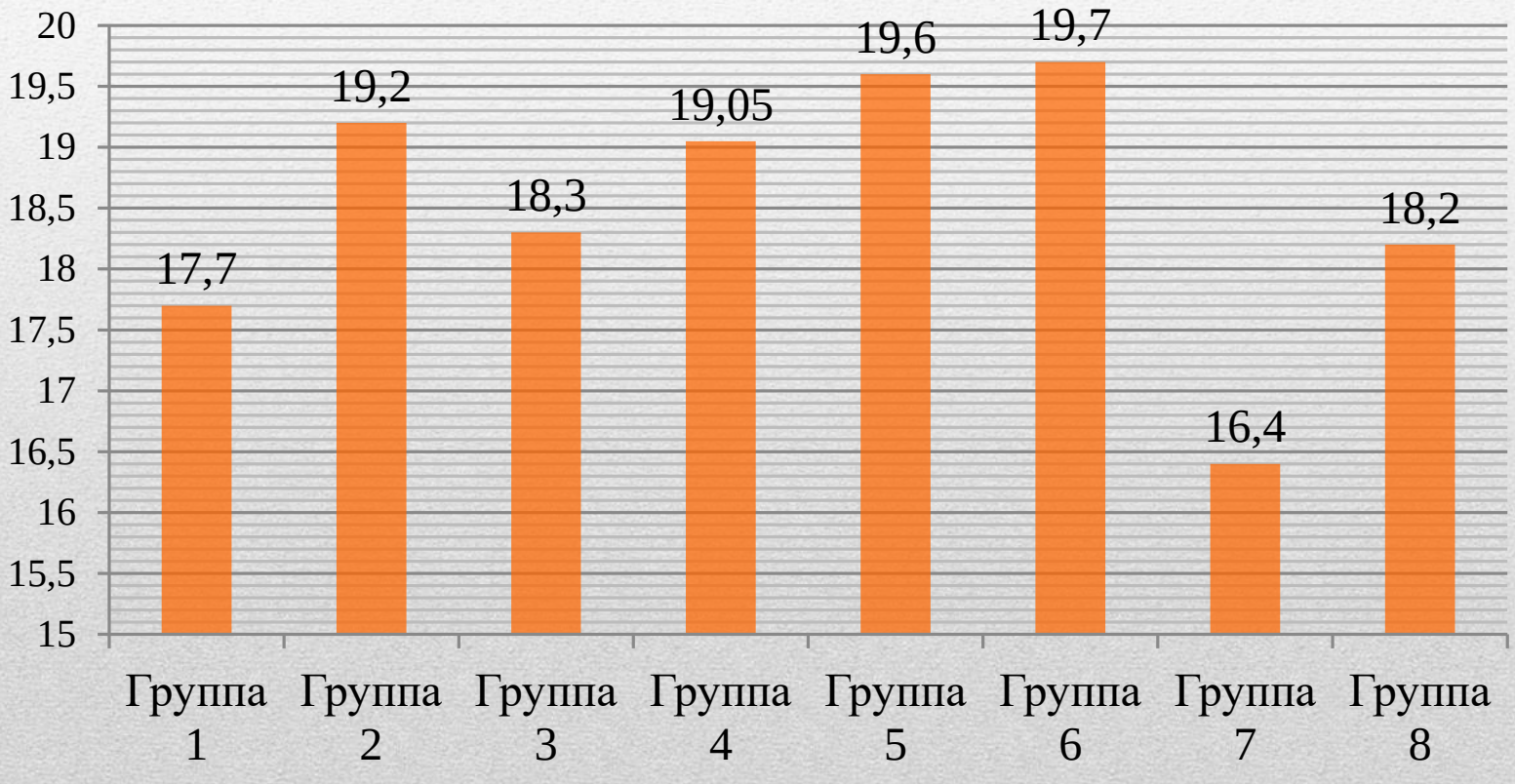
1. Проведен анализ соотношения максимально выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ (по измерению максимальной толщины стенки ЛЖ в диастолу самого гипертрофированного сегмента) в зависимости от фенотипического варианта.
2. Максимальная выраженная гипертрофия по усреднённым значениям выявлена у больных со средне-желудочковым вариантом гипертрофии (6 группа) и апикальной формой с или без вовлечения других сегментов ЛЖ (5 группа): 19,7±1,25 мм и 19,6±2,83 мм.
3. Максимальные толщины гипертрофированного миокарда в других группах составили: 19,2±4,3 мм (2 гр.), 19,05±0,5 мм (4 гр.), 18,3±3,2 мм (3 гр.), 18,2±2,5 мм (8 гр.), 17,7±2,2 мм (1 гр.) и 16,4±2,7 мм (7 гр.).



Измерение максимальной гипертрофии (15,4 мм) по парастернальной короткой оси на уровне базального отдела у пациента с базальной гипертрофией МЖП. Толщина передней стенки ЛЖ нормальная (9,6 мм).

Результаты (5):

Значения усредненных показателей максимальной толщины гипертрофированного миокарда ЛЖ (мм) в соответствии с фенотипом ГКМП



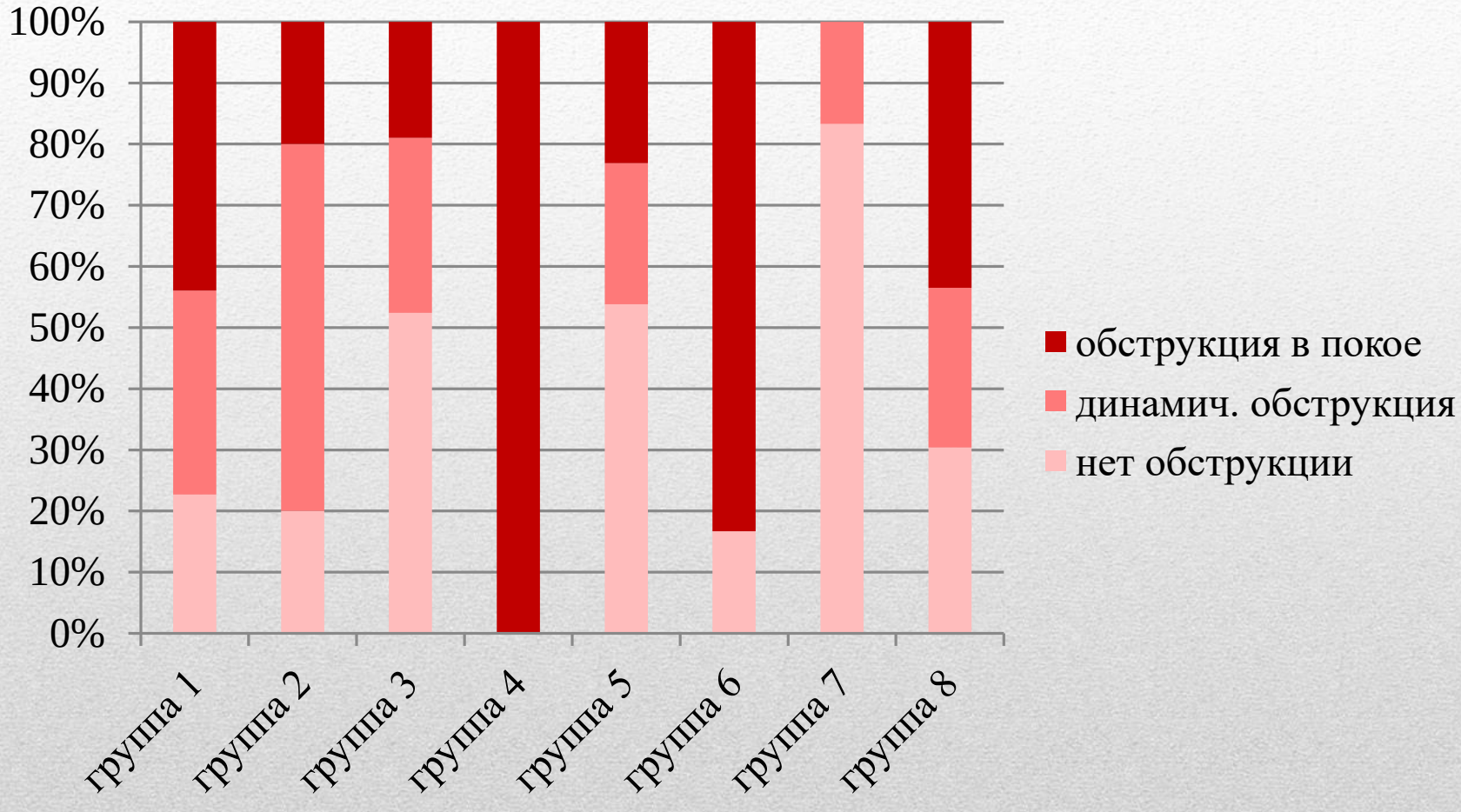
Результаты (6):

- Изучена взаимосвязь наличия и типа обструкции ВТЛЖ (в покое или при стимуляции) с тем или иным морфологическим фенотипом.
- Наибольшее число больных, у которых **отсутствовала обструкция ВТЛЖ как в покое, так и после стимуляции (градиент <30 мм рт. ст.)**, было выявлено в группе 7 (5 больных, 83,3% от общего количества пациентов этой группы). Обструкция отсутствовала примерно у половины больных 3 и 5 групп (11, 52,4% и 7, 53,8%). В других группах отсутствие обструкции было выявлено у меньшей части больных: 8 группа – 7 больных (30,4%), 1 группа – 15 (22,7%), 6 группа – 1 (16,7%), 2 группа – 2 (15,4%). В четвертой группе (комбинированная гипертрофия МЖП с вовлечением других сегментов ЛЖ) все больные имели обструкцию ВТЛЖ либо в покое, либо после стимуляции.
- Наиболее часто **обструкция ВТЛЖ в покое (градиент ≥30 мм рт. ст.)** была отмечена в 4 группе (2 больных, 100%) и 7 группе (5, 83,3%). Кроме того, обструкция в покое выявлена в следующих группах: 1 гр. – 29 (43,9%), 8 гр. – 10 (43,5%), 2 гр. – 5 (38,5%), 5 гр. – 3 (23,1%), 3 гр. – 4 (19%). У больных 7 группы не было выявлено случаев с обструкцией ВТЛЖ в базальном состоянии.

Результаты (7):

- Оценивалась также частота регистрации динамической обструкции ВТЛЖ в разных фенотипических группах.
- Наиболее часто динамическая обструкция выявлялась в следующих группах: во 2-ой – у 6 больных (46,2%), 1-ой – 22 (33,3%), 3-ей – 6 (28,6%), 8-ой – 6 (26,1%), 5-ой – 3 (23,1%) и 7-ой – у 1 (16,7%). Ни у одного больного не выявлена обструкция после стимуляции в двух группах: в 4-ой и 6-ой.
- Соотношение вариантов обструкции в зависимости от фенотипического варианта ГКМП представлено на следующем слайде.

Результаты (8):



Выводы (1):

- Наиболее распространенным фенотипическим вариантом ГКМП является гипертрофия базальной части МЖП (1 группа), представленная 66 (40%) больными с преобладанием мужчин над женщинами (40 и 26 пациентов соответственно).
- Несмотря на то, что средняя максимальная толщина гипертрофии МЖП была умеренной (17,7±2,2 мм), уступая практически всем вариантам гипертрофической экспрессии, в 77,2% случаев больные 1 группы демонстрировали обструкцию ВТЛЖ (в покое или динамическую).
- Группа больных фенотипа со средне-желудочковой гипертрофией МЖП и противоположного сегмента свободной стенки ЛЖ («песочные часы») была небольшой (6 человек), но с высокими значениями максимальной гипертрофии (19,7±1,25 мм). При этом у 5 больных этой группы (83,3%) отмечался градиент давления в покое на мезовентрикулярном уровне.

Выводы (2):

- Вторым по частоте регистрации был вариант концентрической гипертрофии: 23 (15,3%) больных также с преобладанием пациентов мужского пола (17 и 6 чел.). Среднее значение максимальной гипертрофии миокарда ЛЖ составило 18,2±2,5 мм. Лишь у 30% отсутствовала обструкция ВТЛЖ, остальные имели обструкцию в покое или после стимуляции.
- Несмотря на ряд ограничений ЭхоКГ (неадекватное ультразвуковое окно, недоступность для качественной и количественной оценки некоторых сегментов ЛЖ), этот метод позволяет проводить оценку структуры и функции сердца, измерения толщин миокарда, определять наличие гипертрофии, её протяженность, степень выраженности, устанавливать обструкцию ВТЛЖ или на уровне середины ЛЖ.
- Проведение детального ЭхоКГ-исследования позволяет распределить больных в группы с преобладающим типом гипертрофической экспрессии, что представляет прежде всего практический интерес, заключающийся в применении дифференцированного подхода ведения больных ГКМП.

Благодарим за
внимание!