



Внезапная сердечная смерть при гипертрофической кардиомиопатии



Зав. кафедрой терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка, доцент, к.мед.н. Тарадин Г.Г. >>



Доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка, доцент, к.мед.н. Ракитская И.В.

Актуальность

- **Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – одна из ведущих причин внезапной сердечной смерти (ВСС) у молодых людей и спортсменов. ВСС может быть первым и единственным проявлением ГКМП, возникающим у бессимптомных пациентов и молодых.**
- **Среди взрослых пациентов с ГКМП частота случаев ВСС ежегодно составляет $\approx 1\%$, у детей с ГКМП этот показатель еще выше.**
- **ВСС может возникать как у мужчин, так и у женщин. Роль пола до сих пор является предметом дискуссий: не удалось доказать значительную связь между полом и ВСС ни в одном исследовании.**

Факторы риска ВСС при ГКМП

- **Установление факторов риска ВСС и скрининг пациентов с ГКМП с высоким риском ВСС играет ведущую роль в стратегии её профилактики. Вместе с тем выявление таких пациентов по-прежнему остается не до конца решенной проблемой.**
- **Риск ВСС растет с увеличением числа факторов риска. В то же время в зависимости от клинического профиля пациента, наличия даже одного из факторов может считаться достаточным для рекомендации к имплантации кардиовертера-дефибриллятора (КД).**
- **Последние исследования показали, что риск ВСС достаточно низок среди пациентов с ГКМП пожилого возраста (60 лет), даже при наличии общепринятых факторов риска.**
- **Все решения относительно профилактической имплантации КД при ГКМП должны быть индивидуальными.**

Факторы риска ВСС согласно рекомендациям Американской Ассоциации сердца по диагностике и ведению ГКМП в 2011 году:

- ✓ **анамнез ВСС в семье**
- ✓ **необъяснимые синкопальные состояния**
- ✓ **неустойчивая желудочковая тахикардия (НЖТ)**
- ✓ **максимальная толщина стенки левого желудочка ≥ 30 мм**
- ✓ **ответ артериального давления (АД) на физическую нагрузку**

Прогностическая ценность
составляет 20%

Факторы риска ВСС согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и ведению ГКМП в 2014 году:

- ✓ **возраст – в ряде исследований доказана связь более высокого риска ВСС у молодых**
- ✓ **НЖТ**
- ✓ **максимальная толщина стенки левого желудочка ≥ 30 мм (по некоторым данным ≥ 35 мм)**
- ✓ **анамнез ВСС в семье**
- ✓ **синкопе**
- ✓ **диаметр левого предсердия**
- ✓ **обструкция выносящего тракта левого желудочка**

O'Mahony C et. al. Heart. 2012;98:116—125. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303271
Elliott PM, et al. Eur Heart J. 2014;35(39):2733-2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284

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

Факторы риска ВСС согласно рекомендациям Американской Ассоциации сердца по диагностике и ведению ГКМП в 2020 году:

- ✓ **анамнез ВСС в семье**
- ✓ **выраженная гипертрофия ЛЖ (толщина стенки > 30 мм в любом сегменте по данным эхокардиографии или МРТ)**
- ✓ **необъяснимые синкопальные состояния**
- ✓ **ГКМП с систолической дисфункцией ЛЖ**
- ✓ **апикальная аневризма ЛЖ**
- ✓ **позднее усиление гадолиниевого контрастирования при МРТ**
- ✓ **НЖТ при амбулаторном мониторинге**

Модель оценки риска ВСС с использованием факторов риска Европейского общества кардиологов 2014 г. Оценочный инструмент HCM RISK-SCD

Индивидуальный 5-летний риск ВСС
(«что может со мной случиться?»)



Калькулятор риска ВСС при ГКМП

возраст	<input type="text" value="20"/>	годы
максимальная толщина ЛЖ	<input type="text" value="25"/>	мм
размер ЛП	<input type="text" value="45"/>	мм
градиент в ВЛЖ	<input type="text" value="110"/>	мм рт ст
анамнез ВСС в семье	<input type="radio"/> нет	<input checked="" type="radio"/> да
НЖТ	<input type="radio"/> нет	<input checked="" type="radio"/> да
необъяснимые синкопе	<input checked="" type="radio"/> нет	<input type="radio"/> да

Риск ВСС в течение 5 лет (%): 20,2

Анамнез внезапной сердечной смерти в семье

Включение анамнестических сведений о ВСС в семье в качестве потенциального фактора риска ранее было ограничено огромной вариабельностью определения этого состояния (ошибочно трактовали как фактор риска лишь случаи ВСС не менее 2-х родственников первой степени родства и др. некорректные формулировки).

Анамнез ВСС в семье – один или несколько родственников первой линии родства в возрасте до 40 или 50 лет умерли случайно в течение 1 часа (при наличии свидетелей) или 24 часов (бессимптомное наблюдение) после появления симптома.

Повышает риск ВСС у пациентов с ГКМП на 20%.

Отнесен к классу IIa рекомендаций для установки КД Американской Ассоциации сердца 2011 г.

Gersh BJ. et al. J Am Coll Cardiol. 2011;58(25):2703-2738. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.825.

Elliott PM. et al. Eur Heart J. 2014;35(39):2733-2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284

Необъяснимое синкопальное состояние

Необъяснимое синкопальное состояние – эпизод необъяснимой потери сознания в течение предыдущих 6 мес.; количество эпизодов – один или несколько; анализ анамнеза случая потери сознания позволяет исключить его нейроопосредованную этиологию (вазовагальный обморок).

Случается у каждого четвертого пациента с ГКМП. Возможными причинами развития синкопе могут быть суправентрикулярная аритмия, дисфункция синусового узла, полная блокада сердца, желудочковые нарушения ритма, включая НЖТ.

В анализе P. Spirito et. al (n=1511) оценивалась взаимосвязь между обмороком и ВСС. Относительный риск ВСС при недавних событиях (<6 мес.) был в пять раз выше, чем у пациентов без синкопе (HR 4,89, 95% доверительный интервал от 2,19 до 10,94). Пациенты старше 40 лет с отдаленными эпизодами обморока (> 5 лет до проведения оценки) не показали повышенный риск ВСС.

Неустойчивая желудочковая тахикардия

НЖТ – 3 или более последовательных желудочковых сокращения с частотой не менее 120 уд/мин, продолжительностью менее 30 с.

Частота НЖТ у пациентов с ГКМП старше 40 лет составляет 20–30%. Поэтому прогностическое значение НЖТ для ВСС невысоко, наличие лишь одного фактора риска ВСС – НЖТ недостаточно для установки КД.

Наиболее часто она наблюдается при выраженной гипертрофии, ассоциирующейся с фиброзом миокарда и разнонаправленным расположением мышечных волокон.

Выявленные эпизоды НЖТ у лиц моложе 30 лет ассоциируются с 4-кратным увеличением риска ВСС. Желудочковая аритмия, индуцируемая физической нагрузкой, выявляется приблизительно у 2% больных и также независимо связана с 3-кратным увеличением риска ВСС.

**Gersh BJ. et al. J Am Coll Cardiol. 2011;58(25):2703-2738. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.825.
Elliott PM. et al. Eur Heart J. 2014;35(39):2733-2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284**

Выраженная гипертрофия стенки левого желудочка

Выраженная гипертрофия ЛЖ, оцениваемая по максимальной толщине стенки ЛЖ ≥ 30 мм при эхокардиографии ассоциируется с ВСС.

Часто плохое эхокардиографическое окно может ограничивать обследование пациента, препятствуя точному измерению толщины всех миокардиальных сегментов. Толщина одного сегмента может не отражать распространенность гипертрофии всех отделов желудочка.

Ответ артериального давления на физическую нагрузку

В норме при физической нагрузке отмечается физиологический прирост систолического АД (примерно на 7—10 мм рт. ст. в перерасчете на метаболический эквивалент).

При выполнении физической нагрузки в вертикальном положении \approx у 1/3 взрослых больных ГКМП развивается аномальный ответ систолического АД, характеризующийся нарастающей гипотензией или отсутствием прироста АД вследствие падения системного сосудистого сопротивления во время нагрузки и неспособностью адекватного увеличения сердечного выброса.

Такая реакция АД ассоциируется с ВСС у больных моложе 40 лет, но не является независимым предиктором в многофакторном анализе.

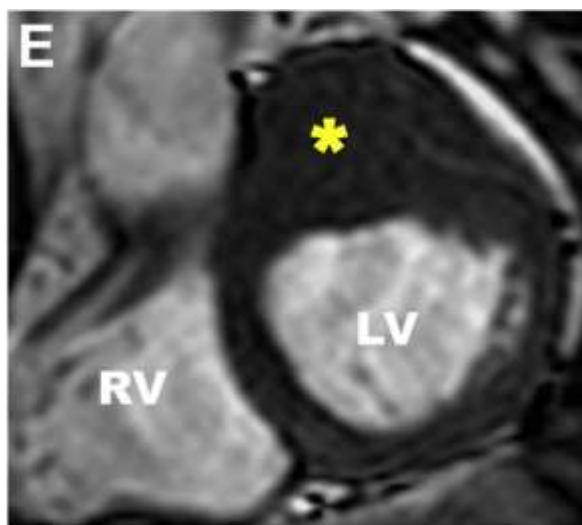
Факторы риска ВСС определяемые современными методами визуализации (эхокардиографией, магнитно-резонансной томографией)

Позднее усиление гадолиниевого контрастирования обозначает очаги фиброза, которые могут быть источником желудочковых тахикардий. В качестве фактора риска рассматриваются очаги распределения контраста 15 % и более массы ЛЖ.

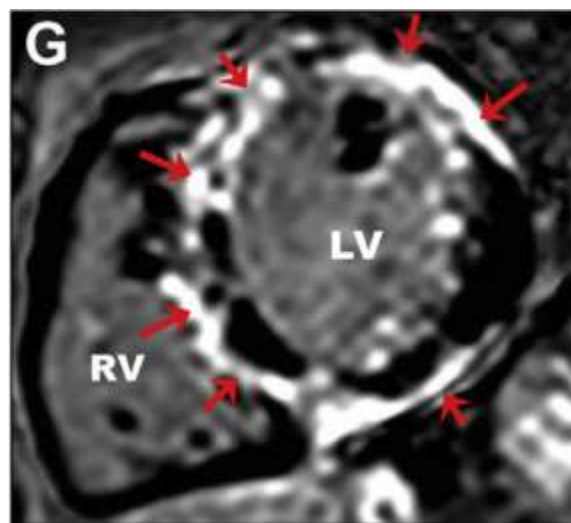
Конечная стадия ГКМП – систолическая дисфункция с фракцией выброса <50% по данным эхокардиографии или МРТ. Определяется у пациентов с симптомами без обструкции выносящего тракта ЛЖ, которые считаются потенциальными кандидатами на трансплантацию сердца.

Апикальная аневризма ЛЖ – обычно выявляется с помощью МРТ (или эхокардиографии с контрастированием), размер аневризмы не имеет значения, и связан с непрерывным региональным рубцеванием миокарда в «пограничной зоне», часто с апикальной гипертрофией и злокачественными желудочковыми тахикардиями.

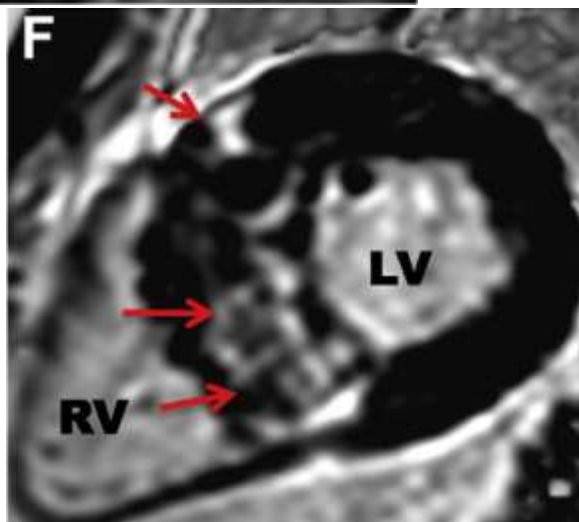
Фенотипы ГКМП высокого риска, представленные с помощью МРТ



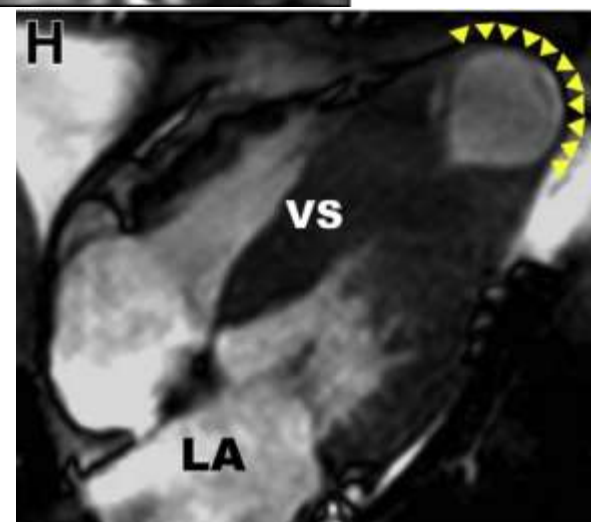
E – массивное утолщение межжелудочковой перегородки (32 мм) (указано звездочкой)



G – конечная стадия СН с обширным усилением гадолиниевого контрастирования и систолической дисфункцией (фракция выброса 40%) (указано стрелками)



F – позднее усиление гадолиниевого контрастирования в перегородке как маркер риска внезапной смерти (указано стрелками)



H – верхушечная аневризма ЛЖ среднего размера (указана стрелками) с систолической мышечной аппозицией в средней части камеры ЛЖ

Роль генных мутаций

ГКМП является аутосомно-доминантной генетической кардиомиопатией. Мутации в генах, кодирующих саркомерные белки, выявляются в 30–60% случаев.

Взаимосвязь между отдельными генотипами и фенотипами при ГКМП изучена не достаточно.

Мутация гена MYH7 вызывает более агрессивный фенотип, характеризующийся более ранним возрастом начала заболевания, большей выраженностью гипертрофии ЛЖ и высоким риском ВСС.

В мета-анализе 7675 пациентов с ГКМП ВСС у больных с мутацией MYBPC3 выявлялась у 5%, при мутации MYH7 – у 11%, при мутации TNNT2 – 17% и 0,4% при отсутствии мутации.

Частота ВСС была значительно выше в любой группе с наличием мутаций, чем у пациентов без мутаций.

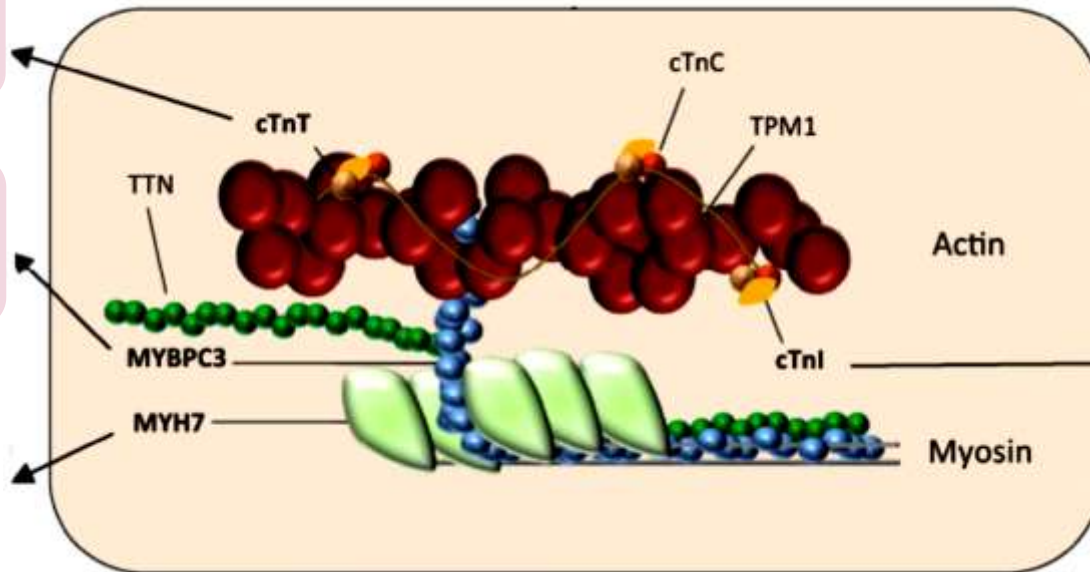
Sedaghat-Hamedani F, et. al. Clin Res Cardiol. 2018 Jan;107(1):30-41. doi: 10.1007/s00392-017-1155-5.

Схематическое изображение строения саркомера

частота: 2%
 преобладание мужчин: 69%
 средний возраст начала
 заболевания : 39

частота: 20%
 преобладание мужчин: 62%
 средний возраст начала
 заболевания: 39

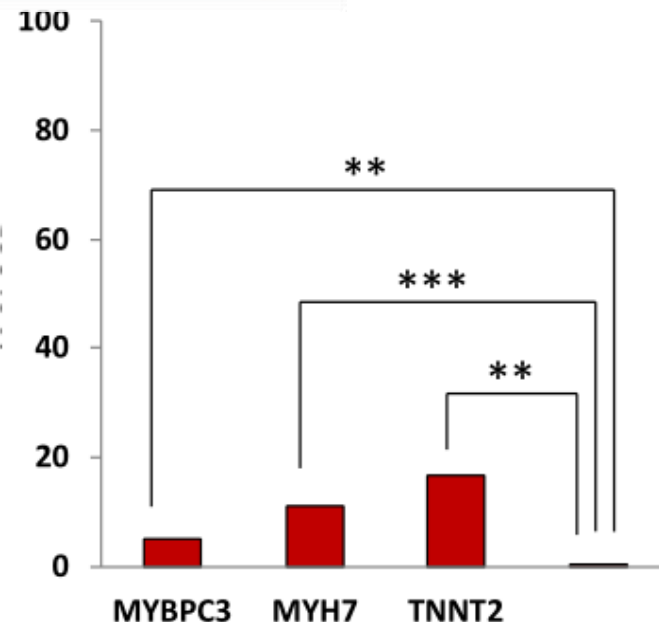
частота: 14%
 женщины/мужчины= 1:1
 средний возраст начала
 заболевания: 35
 ЖТ
 нарушения проводимости



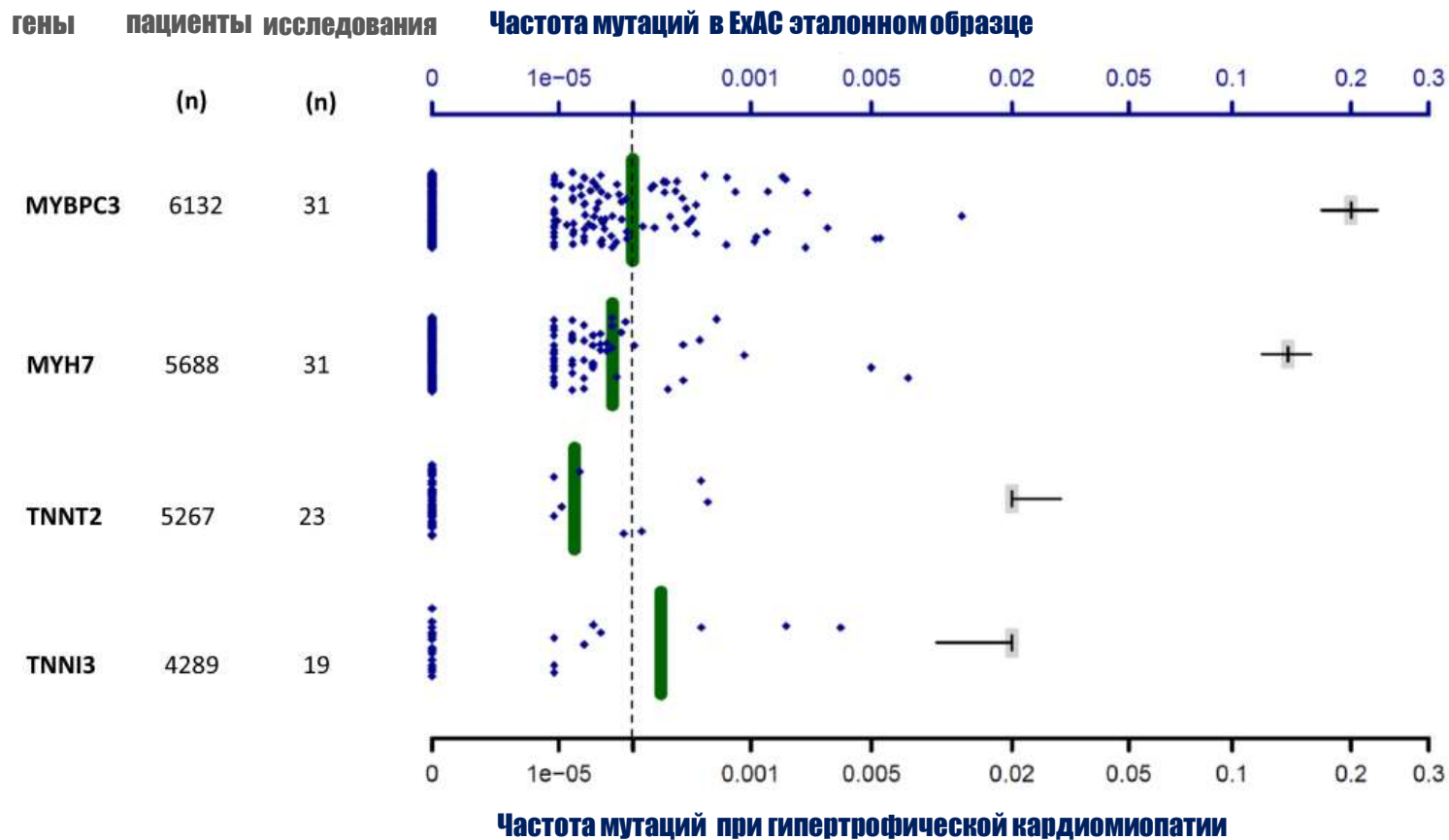
частота: 2%
 мужчины: 43%
 средний возраст
 начала заболевания:
 44

Частота ВСС у пациентов с ГКМП с мутациями MYBPC3, MYH7 или TNNT2 в мета-анализе F. Sedaghat-Namedani et. al.

Частота ВСС у пациентов с ГКМП с саркомерной мутацией значительно выше, чем у пациентов без мутаций; при мутации в MYBPC3 5% (7 из 137 пациентов), в MYH7 11% (12 из 108 пациентов), в TNNT2 17% (2 из 12 пациентов). У пациентов с ГКМП без мутации частота ВСС составляет 0,4% (1 из 122 пациентов) (p<0,01, ***p<0,001)**



Частота основных мутаций у пациентов с ГКМП по данным мета-анализа



Примечание: серый цвет – частота саркомерных мутаций у пациентов с ГКМП

Зеленый цвет – средняя частота всех зарегистрированных вариантов мутаций в эталонном образце ExAC

Отдельная точка синего цвета – частота каждой мутации в контрольной популяции.

Sedaghat-Hamedani F, et. al. Clin Res Cardiol. 2018 Jan;107(1):30-41. doi: 10.1007/s00392-017-1155-5.

Принципы прогнозирования риска

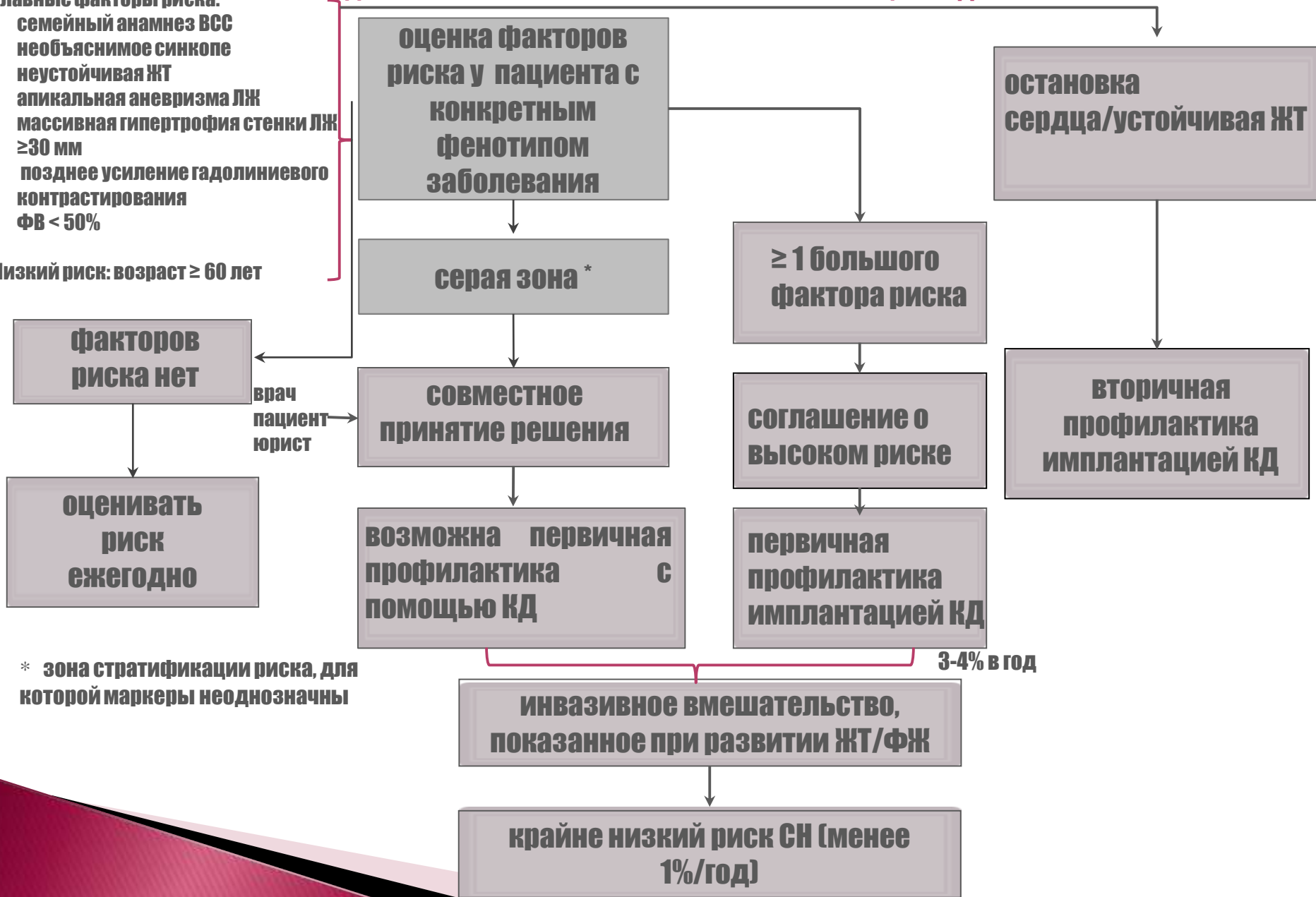
- **После определения факторов риска ВСС возникли разногласия относительно абсолютного их количества, которое требовалось для определения пациента с неприемлемо повышенным риском.**
- **Европейские исследователи выступали сторонниками подсчета неинвазивных факторов риска, обоснованием к постановке КД считалось наличие минимум 2 факторов риска .**
- **Указанная стратегия с множественными факторами риска была поставлена под сомнение противоречивыми данными, что значительная часть процедур по имплантации КД (40–60%) проводилась у пациентов только с одним утвержденным фактором риска.**

Алгоритм стратификации риска, используемый в отборе пациентов с ГКМП для первичной профилактики ВСС с имплантацией КД

Главные факторы риска:

- семейный анамнез ВСС
- необъяснимое синкопе
- неустойчивая ЖТ
- апикальная аневризма ЛЖ
- массивная гипертрофия стенки ЛЖ ≥ 30 мм
- позднее усиление гадолиниевого контрастирования
- ФВ $< 50\%$

Низкий риск: возраст ≥ 60 лет



Надежность современных факторов риска ВСС при ГКМП

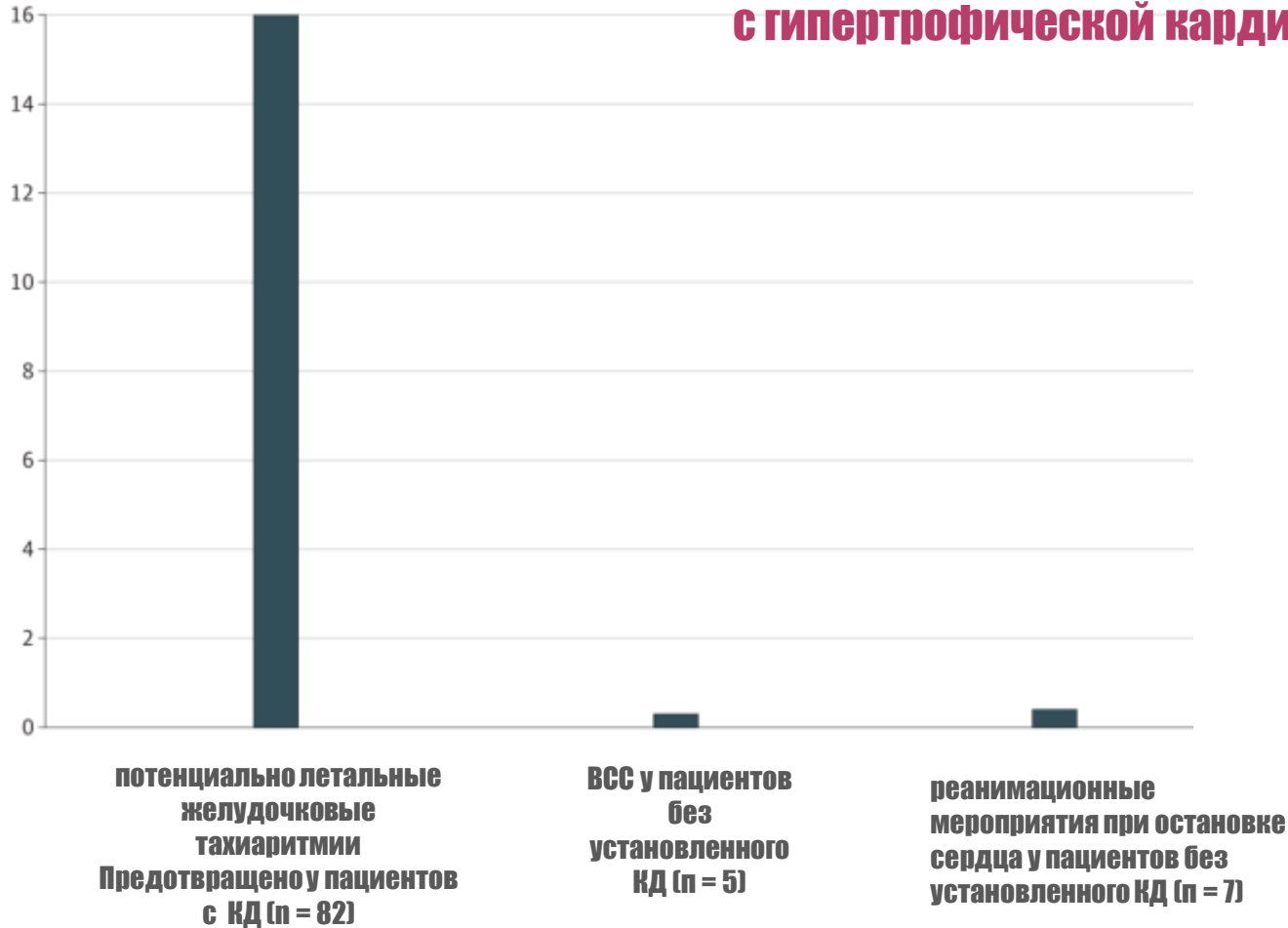
В обсервационном исследовании 2094 взрослых пациентов, наблюдающихся с ГКМП в период с 2001 г. по 2016 г., M.S. Maron et. al провели оценку надежности факторов прогнозирования ВСС (утвержденных на разных этапах анализируемого периода), по итогам которых рекомендуется профилактическая имплантация КД.

Анализируемыми исходами считались аритмическая ВСС или хирургическое вмешательство по установке КД для предотвращения желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков.

Средний возраст пациентов при первоначальной оценке составил 51 лет, при последующей оценке (или смерти) 56 лет; 62,7% – мужчины.

При включении в исследование 68,4% пациентов были бессимптомными или имели симптомы СН функционального класса I и II по NYHA. При повторной оценке 93,8% выживших пациентов имели СН I или II функционального класс по NYHA.

Случаи внезапной сердечной смерти у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией



Всего зарегистрировано 94 случая ВСС (4,5 % от общего числа пациентов с ГКМП).

Было предотвращено 82 случая ВСС (среди 527 пациентов с установленными КД для первичной профилактики).

Регистрировались 5 случаев ВСС (среди 1567 пациентов без КД) и 7 реанимационных остановок сердца (среди 1567 пациентов без КД).

Из 5 ВСС 2 пациента отказались от установки КД, еще 2 не имели факторов риска и 1 умер от апикальной аневризмы левого желудочка до того, как этот признак был отнесен к факторам риска ВСС при ГКМП. Из 7 пациентов с реанимацией после остановки сердца 5 отказались от установки КД и 2 не имели факторов риска.

Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association Strategy for Prevention of Sudden Cardiac Death in High-Risk Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy

Martin S. Maron, MD; Ethan J. Rowin, MD; Benjamin S. Wessler, MD; Paula J. Mooney, RN; Amber Fatima, MD; Parth Patel, MD; Benjamin C. Koethe, MPH; Mikhail Romashko, MD; Mark S. Link, MD; Barry J. Maron, MD

JAMA Cardiol. 2019;4(7):644-657. doi:10.1001/jamacardio.2019.1391
Published online May 22, 2019.

← Invited Commentary page 657

+ Supplemental content

Выводы:

Maron MS et al. пришли к выводу, что результаты исследования за 17-летний опыт наблюдения за пациентами демонстрируют высокую эффективность стратегии профилактики ВСС при ГКМП, основанной на учёте 1 или более общепринятых факторов риска ВСС.

Качество жизни пациентов с ГКМП высокого риска при лечении с помощью ИКД

Первичная профилактика с использованием ИКД у пациентов с ГКМП надежно купирует потенциально летальные желудочковые тахикардии (3-4% в год). Такое лечение вызывает 10-кратное снижение смертности (до 0,5% в год) независимо от возраста.

Эффективность ИКД в настоящее время описана у нескольких сотен пациентов с ГКМП с широким спектром клинических проявлений в основном в Соединенных Штатах и Европе. Стратификация риска выполняется на основе общепринятых факторов риска.

Предотвращение ВСС с помощью установки ИКД не связано со значительным увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости или смертности или нарастанием проявлений СН. Лечение с применением ИКД существенно не ухудшает общее психологическое и физическое самочувствие больных.

Maron BJ, et. al. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018 Apr;11(4):e005820. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005820.

Слайд демонстрирует, как по прогнозам оценочного инструмента HCM RISK-SCD, имплантация КД изменит результаты ранее оцененного риска ВСС в течение 5-летнего периода.



Калькулятор риска ВСС при ГКМП

возраст	<input type="text" value="20"/>	годы
максимальная толщина ЛЖ	<input type="text" value="25"/>	мм
размер ЛП	<input type="text" value="45"/>	мм
градиент в ВТЛЖ	<input type="text" value="110"/>	мм рт ст
анамнез ВСС в семье	<input type="radio"/> нет	<input checked="" type="radio"/> да
НЖТ	<input type="radio"/> нет	<input checked="" type="radio"/> да
необъяснимые синкопе	<input checked="" type="radio"/> нет	<input type="radio"/> да

Риск ВСС в течение 5 лет (%): 20,2



**БЛАГОДАРИМ ЗА
ВНИМАНИЕ!**

