

# ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: ГДЕ МЫ СЕГОДНЯ В ПОНИМАНИИ ПРОБЛЕМ ПАТОФИЗИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ?

*Кнышов Г. В., Залевский В. П., Зиньковский М. Ф., Руденко К. В., Распутняк О. В.,  
Бешляга В. М., Кравчук Б. Б., Дзахоева Л. С. Захарова В. П., Дырда М. Н., Билинский Е. А.,  
Лесничая В. Н., Пуницкова Е. А., Костенко Ю. А.*

*Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н. М. Амосова АМН Украины, Киев*

Несмотря на то, что прошло уже 50 лет с момента первого описания гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), до сегодняшнего дня нет окончательно сформированного правильного понимания патофизиологии этого заболевания. Остается неясным, почему различные по своей сути методы лечения этой патологии одинаково положительно влияют на гемодинамические проявления заболевания (систолический градиент давления на выходном тракте (ВТ) левого желудочка (ЛЖ) и митральную регургитацию) и на клиническую симптоматику, что затрудняет выбор оптимальной стратегии в лечении каждого конкретного пациента.

**Цель работы** состояла в том, чтобы проанализировать отдаленные результаты хирургического лечения и двухкамерной электрокардиостимуляции у пациентов с обструктивной ГКМП, а также изучить риск внезапной смерти у пациентов с ГКМП, которые наблюдались в нашем институте в течение 15 лет (с 1992 по 2008 год).

**Материал и методы.** Обследовано 184 пациента с ГКМП (121 мужчин и 63 женщин). Средний возраст пациентов составил  $31,7 \pm 3,2$  лет. Всем пациентам, кроме общепринятых методов исследования, выполнены комплексная эхокардиография (ЭхоКГ), коронаровентрикулография.

У 5 больных последовательность возбуждения ЛЖ исследовали с помощью изучения распространения потенциала действия в режиме реального времени с использованием навигационной системы электроанатомического картирования CARTO XP.

Группу 1 составили 38 пациентов, которым были имплантированы двухкамерные искусственные водители ритма и 3 пациента, которым были имплантированы двухкамерные кардиовертеры-дефибрилляторы. Группу 2 составили 22 пациента, которые подверглись оперативному лечению.

**Результаты и обсуждение.** Двухкамерная электрокардиостимуляция (ЭКС) приводила к падению систолического градиента давления на ВТ ЛЖ от  $66,7 \pm 9,6$  до  $29,3 \pm 5,3$  мм. рт. ст., к значительному уменьшению обратного тока на митральном клапане у 37 из 41 больных в отдаленных сроках наблюдения от 1 до 10 лет.

Хирургическое лечение позволило снизить систолический градиент давления на ВТ ЛЖ с  $77,3 \pm 4,3$  до  $42,2 \pm 5,5$  мм рт. ст. 2 больных (9%) группы 2 умерли внезапно, 2 — в раннем послеоперационном периоде.

## **Выводы:**

1. Обструкция ВТ ЛЖ и митральная недостаточность при ГКМП являются проявлением обструктивной стадии заболевания.
2. В основе прогрессирования заболевания лежит механизм развития запаздывания возбуждения и сокращения верхушечной части ЛЖ относительно выходного тракта.
3. Двухкамерная ЭКС и хирургические методы лечения обструкции ВТ ЛЖ при ГКМП модифицируют нарушение последовательности возбуждения и сокращения ЛЖ, улучшают клинические проявления заболевания.
4. Двухкамерная ЭКС является методом выбора в лечении пациентов с обструктивной ГКМП, у которых ведущим в патогенезе обструкции ВТ ЛЖ является функциональный компонент (запаздывание возбуждения верхушки ЛЖ относительно его выходного тракта).
5. Хирургия является методом выбора в лечении обструктивной ГКМП у тех пациентов, у которых анатомический компонент обструкции превалирует над функциональным.
6. Риск внезапной смерти при ГКМП является высоким у пациентов детского возраста и не зависит от наличия и выраженности обструкции выходного тракта ЛЖ.

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия, двухкамерная электрокардиостимуляция, хирургическое лечение гипертрофической кардиомиопатии, риск внезапной смерти при гипертрофической кардиомиопатии.

Впервые ГКМП как заболевание была описана в 1958 британским патологом Teare. Именно доктор Donald Teare детально описал макро- и микроскопические изменения сердца у восьми внезапно умерших больных с ГКМП. Он отметил в каждом случае наличие асимметричной гипертрофии миокарда ЛЖ с вовлечением в процесс преимущественно межжелудочковой перегородки и части свободной стенки ЛЖ. При микроскопии впервые было выявлено беспорядочное расположение кардиомиоцитов, разделенных соединительной тканью.

ГКМП имеет генетическую детерминированность. Заболевание может быть вызвано мутацией одного из четырех генов, которые кодируют протеины саркомера сердца: сократительный (тяжелая цепь  $\beta$ -миозина ( $\beta$ -МТЦ), [1, 3] и регуляторные протеины саркомера ( $\alpha$ -тропомиозин, сердечный тропонин Т, миозин — соединяющий протеин сердца С) [2,3]. Кроме того, при одной редкой форме ГКМП были отмечены мутации в двух генах, которые кодируют легкие цепи миозина [3]. Эта непростая генетическая этиология ГКМП еще больше усложняется внутренней генетической гетерогенностью. Вообще, у пациентов и в их семьях идентифицировано около 200 мутаций в десяти различных генах саркомера [3].

Примечательно, что в течение последних 50 лет этому заболеванию различными исследователями было дано более чем 75 различных названий [3]. Никакая другая нозологическая форма не была описана таким количеством терминов. Почему это произошло? Потому что на протяжении всего периода, с момента описания и до сегодняшнего дня нет окончательно сформированного понимания патофизиологии этого заболевания. А это, в свою очередь, обуславливает отсутствие обоснования эффективности современных методов лечения и затрудняет определение правильной тактики лечения каждого конкретного пациента с ГКМП [6, 7].

Согласно рекомендациям ВОЗ различают обструктивную с систолическим градиентом давления (СГД) на ВТ ЛЖ и необструктивную (без СГД на ВТ ЛЖ) формы заболевания [3, 4, 5].

СГД на ВТ ЛЖ является самым уникальным и демонстративным признаком при ГКМП. Обструкция выходного тракта ЛЖ при ГКМП наблюдается у 30% пациентов в состоянии покоя и еще у 25% пациентов при проведении провокационных проб [3]. При наличии СГД на ВТ ЛЖ у пациентов с ГКМП довольно часто определяется митральная недостаточность различной степени [6, 7, 8]. Именно с выраженностью гемодинамических нарушений внутри ЛЖ многие авторы связывают клинические проявления заболевания (одышка, боль в груди, усталость, нарушения ритма предсердий и желудочков, головокружения и обмороки), а также высокий риск внезапной смерти [3,4,5].

Важно отметить, что указанные клинические признаки заболевания проявляются лишь после второй декады жизни. То есть, заболевание характеризуется, с одной стороны, значительным снижением качества жизни у лиц молодого трудоспособного возраста, а, с другой - высоким риском внезапной смерти у пациентов детского возраста [3,4,5].

Если у детей риск внезапной смерти составляет 3—6% в год, то у взрослых пациентов с ГКМП он удерживается в пределах 3% [3]. В связи с этим до настоящего времени дискутируется вопрос о том, является ли обструктивная форма ГКМП отдельной нозологической единицей, или обструкция ВТ ЛЖ при ГКМП является стадией единого патологического гипертрофического процесса при этом заболевании.

Спектр лечебных мероприятий при обструктивной ГКМП разнообразен. Основу медикаментозного лечения этой патологии составляют  $\beta$ -адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов [3,4,5]. Другие препараты с отрицательным инотропным и хронотропным действием, такие как амиодарон и дизопирамид, с большей или меньшей эффективностью также применяются в терапии обструктивной ГКМП. Следует отметить, что малые дозы препаратов неэффективны.

Исследования В.Й.Целуйко с соавт. свидетельствуют о положительном влиянии ингибиторов АПФ и сартанов на клинические проявления заболевания.

Известно, что  $\beta$ -блокаторы одинаково воздействуют на сократимость миокарда всего сердца. При этом угнетается его сократительная функция, что влияет на СГД. В то же время  $\beta$ -блокаторы угнетающе воздействуют и на функцию А—В узла. Это проявляется замедлением ритма, замедлением проводимости и увеличением рефрактерного периода проводящей системы, возникновением функциональных блокад. Лечение  $\beta$ -блокаторами и антагонистами кальция дает эффект при использовании больших доз этих препаратов на протяжении всей жизни. При этом надо учитывать и побочные отрицательные эффекты самих препаратов.

Хирургическое лечение эффективно у 70—90% больных с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. Позитивный эффект хирургического лечения обструкции ВТ ЛЖ у 30—70% пациентов часто сопровождается нарушением проводимости по системе Гиса-Пуркинье, которое проявляется блокадой левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ), а около 5% из них требуют имплантации постоянных искусственных водителей ритма [3,8].

Еще в начале 60-х годов (1963) врач Actis-Dato предположил, что эффективность миотомии — миоэктомии может быть обусловлена именно индуцированным хирургически блоком ЛНПГ. В то время эта мысль не нашла поддержки.

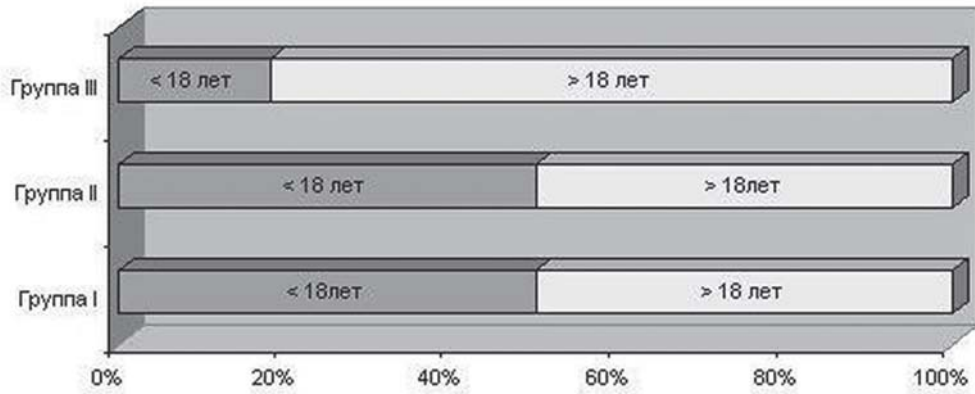


Рис. 1. Распределение больных в группах I, II и III по возрасту.

Новий експериментальний метод — алкогольна абляція зони гіпертрофії межжелудочкової перегородки також приводить до зменшення гемодинамічних проявлень обструкції вихідного тракту ЛЖ і до зменшення мітральної регургітації [3,9,10].

Однако, при аналізі ефективності алкогольної абляції в ліченні обструктивної ГКМП звертає на себе увагу той факт, що при застосуванні цієї оригінальної експериментальної методики також, як і при хірургічних методах лічення, ефект досягається все ж не за рахунок зменшення ступеня гіпертрофії базальної частини МЖП, а за рахунок створення в цій зоні ділянок некрозу. Причому, якщо при чрезаортальній міотомії і міоектомії типово виникає блокада ЛНПГ, то при алкогольній абляції штучний інфаркт МЖП типово викликає блок правої ножки пучка Гіса [9]. При цьому гемодинамічний ефект виникає в найближчі хвилини після абляції. Тобто, погіршення проведення збудження по одній з ножек пучка Гіса призводить до однакових гемодинамічних наслідків — зменшенню СГД на ВТ ЛЖ і до зменшенню мітральної недостаточності. Вплив обох цих методів на клінічні прояви захворювання також виявився ідентичним [3, 8, 9].

В літературі висловлюється думка про те, що алкогольна абляція зони гіпертрофії МЖП призводить до ремоделиванню ЛЖ за рахунок зменшення гіпертрофованої зони МЖП. В той же час звертає на себе увагу той факт, що при тестуванні ефекту алкогольної абляції навіть короточасне (всього п'ять хвилин) перекриття першої септальної гілки наддувним балончиком викликає у хворого ішемію зони МЖП, яка кровоснабжається цією артерією. При цьому спостерігається як зниження СГД на ВТ ЛЖ, так і зменшення мітральної регургітації. Звичайно, в процесі п'яти хвилин ніякого ремоделиванню статися не може, а погіршення провідності при індукованій ішемії міокарда цілком можливо.

Найменш зрозумілою залишається ефективність двухамерної електрокардіостимуляції в ліченні субаортальної обструкції при гіпертрофічній кардіоміопатії. Принципове значення для ефекту цієї терапії має передзбудження саме верхушечної області серця і індивідуальний підбір оптимальної А-В затримки [3, 10, 11].

Якщо при хірургічному ліченні і при алкогольній абляції гемодинамічний і клінічний ефекти досягаються шляхом нанесення більшої або меншої травми міокарду на рівні ВТ ЛЖ, то двухамерна ЕКС викликає той же ефект, не змінюючи в серці нічого, крім послідовності збудження ЛЖ [3, 10, 11].

Функціональний характер обструкції вихідного тракту ЛЖ при ГКМП підтверджує той факт, що при ангіографічних дослідженнях у хворих з обструктивною ГКМП в початку систоли виявляється механічне перешкода в формі «перетяжки» в порожнині ЛЖ, а в діастолу на ангіограмі порожнина ЛЖ набуває звичайну конфігурацію і перетяжка зникає [10].

Ми передположили, що наявність обструкції ВТ ЛЖ при ГКМП може супроводжуватися асинхронією скорочення ЛЖ, коли верхушечна частина скорочується пізніше, ніж вихідний тракт, тобто, може мати місце порушення послідовності скорочення відділів ЛЖ [6,7,10,11].

Наші попередні дослідження підтвердили передположення про ролі послідовності збудження ЛЖ в походженні систолічного градієнта тиску на ВТ ЛЖ і мітральної регургітації у пацієнтів з обструктивною ГКМП [10, 11, 12, 13, 14, 15].

При ендокардіальному картированні визначають різницю в ініціації збудження (інтервал His-V) зони гіпертрофії МЖП т.е. вихідного тракту ЛЖ і верхушечної частини ЛЖ, так званий показник  $\Delta T$ . Позитивні значення показника  $\Delta T$  відповідали більш ранній активації верхушки ЛЖ, а негативні — запоз-

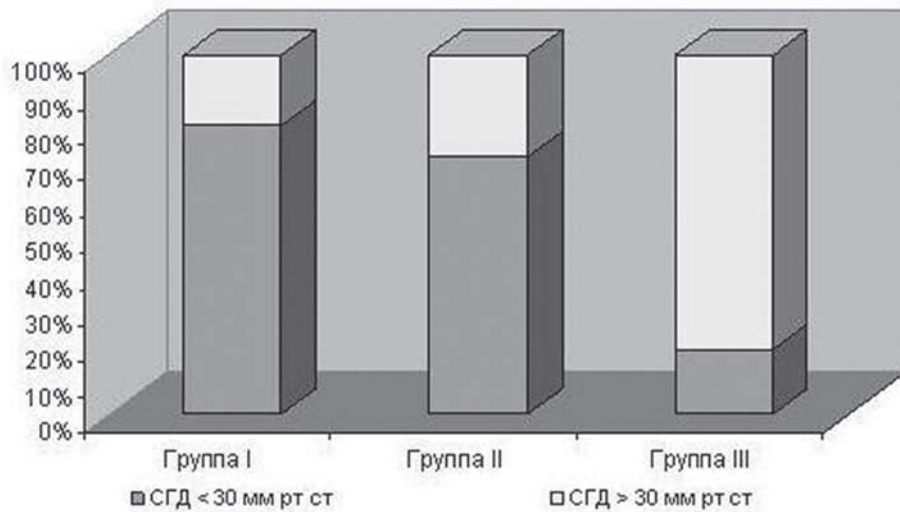


Рис. 2. Распределение больных ГКМП в группах I, II и III по наличию обструкции на ВТ ЛЖ

дыванию активации верхушки ЛЖ относительно гипертрофированной зоны МЖП [17, 19].

Результаты эндокардиального картирования 65 пациентов с ГКМП продемонстрировали, что для этого заболевания характерна гетерогенность изменений последовательности возбуждения ЛЖ: у одних больных наблюдается более раннее возбуждение верхушки ЛЖ относительно его ВТ (группа I); у другой категории больных верхушка ЛЖ и зона гипертрофии МЖП сокращаются одновременно (группа II); а у третьей (группа III) — наблюдается задержка активации верхушки ЛЖ относительно зоны гипертрофии МЖП. Но при этом разнообразии изменений схемы активации ЛЖ у пациентов с ГКМП наблюдается четкая закономерность: наиболее выраженные гемодинамические изменения (систолический градиент давления на ВТ ЛЖ, регургитация на митральном клапане) имели место у пациентов с наиболее выраженным запаздыванием возбуждения верхушки ЛЖ относительно гипертрофированной зоны МЖП [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

Интересно, что в каждой из групп были как пациенты детского возраста, так и взрослые.

Распределение больных в группах I, II, III по возрасту представлено на рисунке 1, а по наличию обструкции выходного тракта — на рисунке 2.

Группа I состояла из 5 (50%) пациентов детского возраста и 5 (50%) взрослых. Трое (60%) из пяти детей этой группы умерли внезапно. Эти дети не имели обструкции ВТ ЛЖ ГКМП. Возраст двух из них был 16 лет, а одного — 17 лет.

В группу II с одновременным возбуждением верхушки и выходного тракта ЛЖ вошли 8 (44,4%) пациентов детского возраста и 10 (55,6%) взрослых. Из 8 детей группы II, умер внезапно 1 пациент 17 лет (12,5%). Систолический градиент давления у него составил 25 мм рт. ст. в покое и 90 мм рт. ст. при провокации изопроterenолом.

В третьей группе, состоящей из 37 пациентов, было выявлено более позднее возбуждение верхушки ЛЖ по отношению к зоне гипертрофии МЖП. Именно в этой группе пациентов обструкция выходного тракта ЛЖ была наиболее выраженной. При этом, количество детей оказалось наименьшим именно в этой группе: 4 (10,8%). Внезапно умерло 2 пациента (50%) детского возраста.

Результаты линейного корреляционного анализа выявили наличие четких зависимостей: 1) между временем задержки возбуждения верхушечной части ЛЖ и систолическим градиентом давления:  $r=0,3$ ,  $p<0,001$ . То есть, чем больше задержка возбуждения верхушки ЛЖ относительно его выходного тракта, тем выше систолический градиент давления на ВТ ЛЖ, 2) между временем задержки возбуждения верхушечной части ЛЖ и величиной расстояния между МЖП и передней створкой митрального клапана ( $r=0,33$ ,  $p<0,001$ ). Уменьшение расстояния между МЖП и передней створкой митрального клапана по мере увеличения задержки возбуждения верхушки ЛЖ относительно выходного тракта было обусловлено пролапсом передней створки митрального клапана (в литературе — подтягивание передней створки к МЖП) в связи с задержкой возбуждения папиллярных мышц, которые крепятся непосредственно в области верхушки. По мере уменьшения расстояния между передней створкой митрального клапана и МЖП наблюдалось увеличение степени митральной регургитации [13, 14, 15, 16, 17].

Результаты исследований Г. В. Кнышова с соавт., [20] подтвердили существующее мнение о том, что чем раньше выявляется заболевание, тем выше риск внезапной смерти. В то же время, эти исследования показали, что риск внезапной смерти у детей с ГКМП оказался чрезвычайно высоким, как при необструктивной, так и при обструктивной формам ГКМП.

Выбор метода лечения обструкции выходного тракта ЛЖ при ГКМП остается актуальной проблемой. Хотя доказана эффективность как хирургического лечения, так и ЭКС для уменьшения клинических проявлений заболевания. Работ, в которых бы проводилось сравнение эффективности этих двух методов лечения, нет.

**Цель** настоящего исследования состояла в том, чтобы проанализировать отдаленные результаты хирургического лечения и двухкамерной ЭКС у пациентов с обструктивной ГКМП, а также изучить риск внезапной смерти у пациентов с ГКМП, которые наблюдались в нашем институте в течение 15 лет (с 1992 по 2008 год).

### Материал и методы

Нами были обследованы 184 пациента с ГКМП. Из них 121 (60,5%) мужчин и 63 (39,5%) женщин. Средний возраст пациентов составил  $31,7 \pm 3,2$  лет (от 3 месяцев до 69 лет). Гипертрофическая кардиомиопатия имела семейный характер у 58 (37%) обследованных нами пациентов.

У всех пациентов, кроме общеклинических методов обследования применялись такие инструментальные методы исследования, как электрокардиография, фонокардиография, сфигмокардиография, комплексное ультразвуковое исследование сердца, коронарвентрикулография. Комплексная Эхо-кардиография включала одномерную и двухмерную ЭхоКГ, непрерывную и импульсную Допплер-ЭхоКГ, цветное доплеровское картирование.

С целью выявления угрожающих жизни нарушений ритма желудочков для определения показаний к имплантации кардиовертеров-дефибриляторов пациентам выполняли мониторингирование ЭКГ по Холтеру в течение 48 часов.

Последовательность возбуждения левого желудочка исследовали у 5 пациентов с помощью изучения распространения потенциала действия в режиме реального времени с использованием навигационной системы электро-анатомического картирования CARTO XP (Biosense Webster).

Проба с временной электрокардиостимуляцией была проведена 49 пациентам с обструктивной ГКМП. 38 пациентам с положительной пробой с двухкамерной ЭКС были имплантированы двухкамерные искусственные водители ритма, а 3 пациентам с положительной пробой с двухкамерной ЭКС, семейным анамнезом внезапной смерти и выявленными по Холтеру пробежками нестойкой желудочковой тахикардии были имплантированы двухкамерные кардиовертеры-дефибриляторы. Этим пациентам (41 пациент) мы отнесли в группу 1. Группу 2 составили 22 пациента, которые подверглись оперативному лечению. У 3 больных была выполнена классическая операция Морроу (иссечение МЖП со стороны ЛЖ), а у остальных больных — модифицированная методика с дополнительным ис-

сечением МЖП со стороны правого желудочка.

В литературе дискутируется вопрос о том, является ли обструкция выходного тракта отдельной нозологической формой заболевания, либо может развиваться у детей с ГКМП с возрастом, то есть, может происходить переход необструктивной формы ГКМП в обструктивную.

Мы имеем опыт наблюдения за двумя пациентами детского возраста, у которых имело место развитие обструкции ВТ ЛЖ при возникновении задержки возбуждения верхушки левого желудочка относительно его выходного тракта.

Продемонстрируем это на примере пациента Т., которому было выполнено эндокардиальное картирование и вентрикулография с интервалом в 3 года.

При первичном поступлении в клинику у пациента (возраст 13 лет) не было обструкции выходного тракта, верхушка ЛЖ возбуждалась на 10 мс раньше, чем выходной тракт ЛЖ, отсутствовали клинические признаки заболевания. Через 3 года при повторном эндокардиальном картировании выявлен феномен запаздывания возбуждения верхушки ЛЖ относительно его выходного тракта на 20 мс.

Это сопровождалось появлением выраженной обструкции на ВТ ЛЖ (рис. 3 на цветной вставке). СГД на ВТЛЖ колебался от 65 до 180 мм рт. ст. (по данным ЭхоКГ (рис. 4 на цветной вставке) и вентрикулографии) в результате возникновения пролабирования передней створки ЛЖ (рис. 5, 6 на цветной вставке), появилась регургитация на митральном клапане (рис. 7 на цветной вставке), которой не было при предыдущем обследовании.

Результаты исследования потенциала действия ЛЖ в режиме реального времени с помощью навигационной системы подтвердило полученные при эндокардиальном картировании данные. Так, у двух пациентов без обструкции ВТ ЛЖ при исследовании с помощью навигационной системы было выявлено, что верхушечная часть ЛЖ возбуждается раньше, чем выходной тракт (рис. 8). А у 3-х пациентов с обструкцией ВТ ЛЖ (СГД на ВТ ЛЖ составлял, соответственно, 90 мм рт. ст., 90 мм рт. ст., 75 мм рт. ст.), было выявлено запаздывание возбуждения верхушки левого желудочка относительно его выходного тракта в режиме реального времени (рис. 9 на цветной вставке).

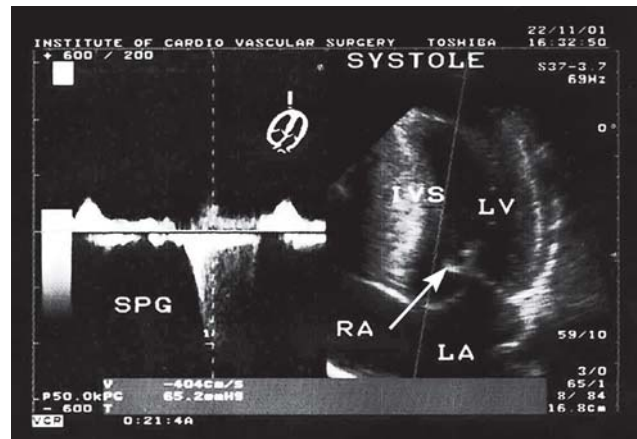
Показаниями к постоянной двухкамерной ЭКС у больных с обструкцией ВТ ЛЖ были: нетолерантность к режимам медикаментозной терапии и позитивный тест с временной ЭКС.

Показаниями к оперативному лечению было наличие выраженной гипертрофии МЖП с систолической облитерацией полости ЛЖ и отрицательный тест с ЭКС.

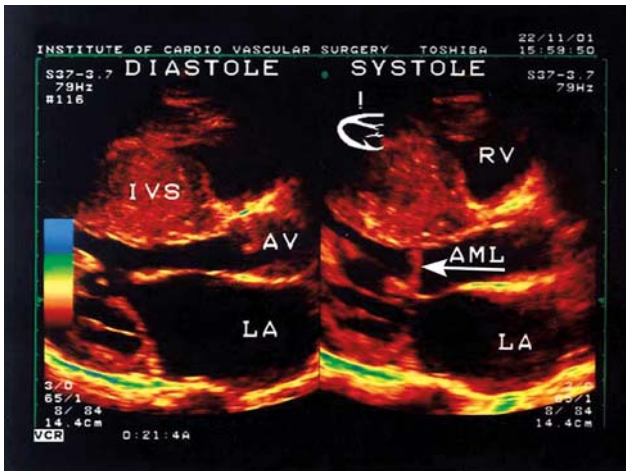
При анализе возраста больных в группах было выявлено, что пациенты, которым были имплантированы двухкамерные электрокардиостимуляторы, были старше, чем пациенты, у которых были выполнены оперативные вмешательства



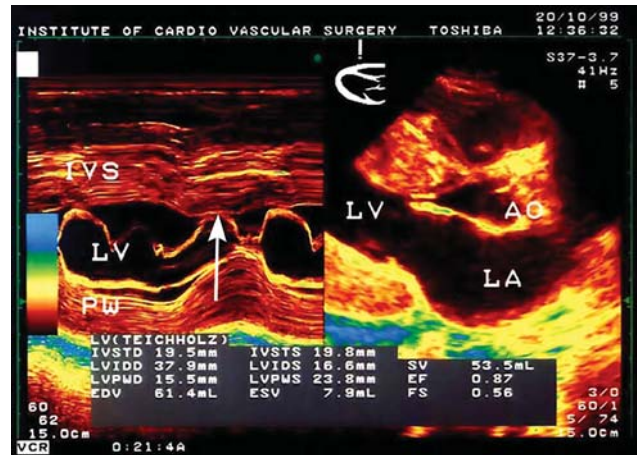
**Рис. 3.** ЭхоКГ больного Т., 16 лет. Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. Справа — стрелкой указано систолическое подтягивание передней створки митрального клапана к МЖП. Слева — в режиме цветного доплеровского картирования лоцируется турбулентный поток за счет обструкции в выходном тракте ЛЖ. AML — передняя створка митрального клапана; IVS — МЖП, V — аортальный клапан; LA — левое предсердие, RV — правый желудочек



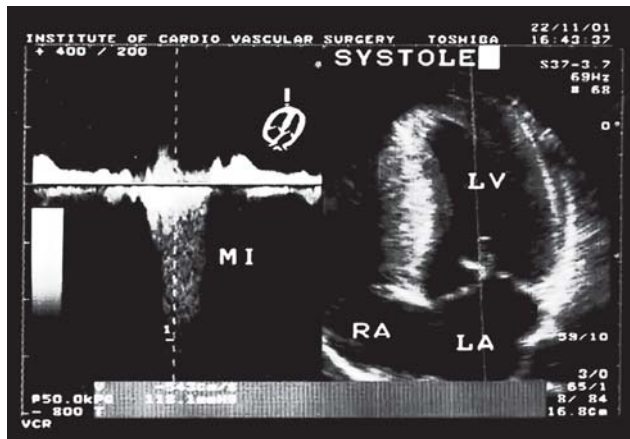
**Рис. 4.** ЭхоКГ больного Т., 16 лет. Гипертрофическая кардиомиопатия. Справа — стрелкой обозначено систолическое подтягивание передней створки митрального клапана к МЖП. IVS — МЖП; LV — левый желудочек, LA — левое предсердие, RA — правое предсердие. Слева — в режиме беспрерывно-волновой доплерэхокардиографии определяется систолический градиент давления на ВТ ЛЖ 65 мм рт. ст.



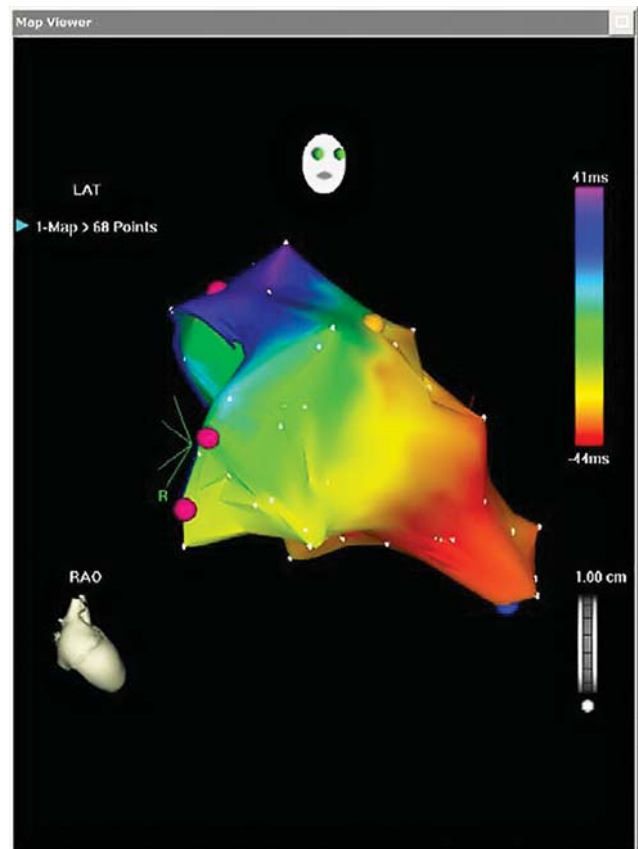
**Рис. 5.** ЭхоКГ больного Т., 16 лет. Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. Стрелкой указано систолическое подтягивание передней створки митрального клапана к МЖП. AML — передняя створка митрального клапана; IVS — межжелудочковая перегородка; AV — аортальный клапан; LA — левое предсердие, RV — правый желудочек.



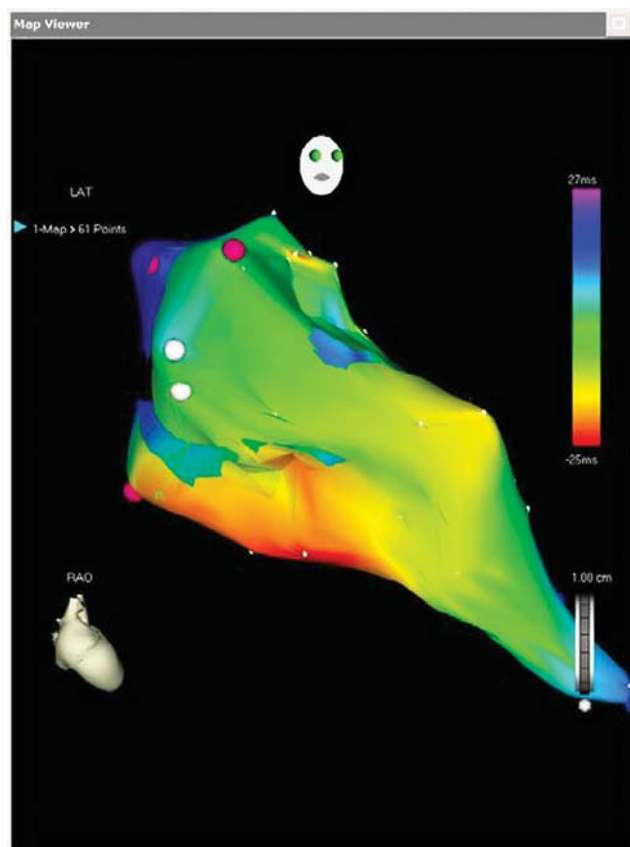
**Рис. 6.** ЭхоКГ больного Т., 16 лет, с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. Слева в одномерном режиме — асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки. Стрелкой обозначено систолическое подтягивание передней створки митрального клапана к МЖП. IVS — МЖП, LVPW — задняя стенка левого желудочка. MV — митральный клапан, RV — правый желудочек, LA — левое предсердие



*Рис. 7. ЭхоКГ больного Т., 16 лет (история болезни N). Гипертрофическая кардиомиопатия. Справа — систолическое подтягивание передней створки митрального клапана к МЖП. LV — левый желудочек; LA — левое предсердие, RA — правое предсердие. Слева — в режиме непрерывно-волновой доплерэхокардиографии определяется митральная недостаточность (МН)*



*Рис. 8. Электро-анатомическая реконструкция левого желудочка у пациента с гипертрофической кардиомиопатией без обструкции выходного тракта. Правая косая проекция. Красный цвет — начало волны возбуждения, фиолетовый — конечная фаза возбуждения*



*Рис. 9. Электро-анатомическая реконструкция левого желудочка у пациента с гипертрофической кардиомиопатией с обструкцией выходного тракта. Правая косая проекция. Красный цвет — начало волны возбуждения, фиолетовый — конечная фаза возбуждения*

( $50,7 \pm 13,7$  лет и  $38,9 \pm 13,7$  лет,  $p < 0,01$ ). Систолический градиент давления на ВТ ЛЖ составил  $66,7 \pm 9,6$  мм. рт. ст. в группе 1 и  $77,3 \pm 4,9$  мм. рт. ст. в группе 2.

При проведении теста с временной ЭКС у 41 пациента с обструкцией ВТ ЛЖ снижение СГД не менее чем на 50% происходило сразу после достижения возбуждением «захвата» верхушки ЛЖ за счет ее предвозбуждения импульсом ИВР наблюдалось как при проведении ангиографического исследования, так и при ЭхоКГ. Прекращение электрокардиостимуляции мгновенно приводило к возобновлению СГД на ВТ ЛЖ и увеличению степени митральной регургитации на митральном клапане.

При пробе с временной двухкамерной ЭКС митральная недостаточность исчезла полностью у 5 (18%) больных с обструкцией ВТ ЛЖ и значительно уменьшилась у 27 (82%) больных.

Двухкамерная ЭКС с оптимальной атрио-вентрикулярной задержкой приводила к падению систолического градиента давления в среднем до  $29,3 \pm 5,3$  мм. рт. ст. и к значительному уменьшению обратного тока на митральном клапане у 37 из 41 больных в отдаленных сроках наблюдения от 1 до 10 лет. У 4 больных, у которых обструкция выходного тракта левого желудочка сочеталась с мезовентрикулярной обструкцией и двухкамерная ЭКС оказалась недостаточно эффективной, была применена хирургическая стратегия, что позволило достичь эффективного снижения СГД на ВТ ЛЖ.

Снижение СГД на ВТ ЛЖ и уменьшение митральной регургитации приводило к уменьшению таких клинических проявлений обструкции ВТ ЛЖ, как одышка, боли в области сердца, головокружение, слабость. У больных повышалась толерантность к физическим нагрузкам. Случаев внезапной смерти среди больных группы 1 не было. Умер один больной (2,5%) в возрасте 8 лет, у которого через два года после имплантации двухкамерного искусственного водителя ритма развилась прогрессирующая сердечная недостаточность, как следствие перенесенного инфекционного миокардита.

У 3 больных группы 2, у которых была выполнена классическая операция Морроу, положительный эффект операции сопровождался возникновением полной блокады пучка Гиса у 2 больных и полной А-В блокадой, потребовавшей имплантации ИВРС у 1 пациента.

Из 19 больных, у которых была выполнена резекция МЖП доступом через правый желудочек, у 16 (84%) возникла блокада правой ножки пучка Гиса. У всех больных группы 2 снижение СГД на ВТ ЛЖ до  $42,2 \pm 5,5$  мм. рт. ст., как и в группе 1, сопровождалось уменьшением степени митральной регургитации. 2 больных (9%) группы 2 умерли внезапно в течение 1 месяца после оперативного вмешательства. У всех выживших больных

группы 2, как и у больных группы 1, наблюдалось значительное улучшение симптоматики.

### Результаты и их обсуждение

Исходя из данных, полученных при эндокардиальном картировании, а также основываясь на результатах исследования электроанатомического картирования возбуждения ЛЖ в режиме реального времени, можно объяснить механизм развития обструкции выходного тракта и митральной недостаточности при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, а также объяснить эффективность методов лечения этого заболевания.

1). Запаздывание возбуждения верхушечной части ЛЖ относительно его выходного тракта приводит к тому, что выходной тракт ЛЖ сокращается относительно раньше, чем область его верхушки и создает сужение выходного тракта. Объем крови из верхушечной части выдавливается в аорту через суженный выходной тракт.

2). В момент раннего сокращения ВТ ЛЖ, створки митрального клапана захлопываются, так как давление в ЛЖ уже повышено. Запаздывание возбуждения верхушечной части ЛЖ и основания папиллярных мышц приводит к тому, что хорды в этот момент оказываются ненапрянутыми и они не удерживают створки митрального клапана. Создаются условия для пролабирования створок в левое предсердие. При этом возможна регургитация различной степени. Выброс крови в аорту уменьшается. Систолический градиент давления к этому моменту максимально увеличивается.

3). Затем наступает возбуждение и сокращение верхушечной части, папиллярные мышцы сокращаются, края створок митрального клапана натягиваются, пролабирование исчезает и обратный ток в конце систолы уменьшается или исчезает полностью. Выходной тракт освобождается. Выброс в аорту снова увеличивается, а систолический градиент на ВТ ЛЖ и митральная регургитация уменьшаются.

Подтверждением правильности нашей концепции о роли задержки возбуждения верхушки ЛЖ относительно его выходного тракта является эффективность предвозбуждения верхушки ЛЖ относительно его выходного тракта как при пробе с временной ЭКС, так и у больных с постоянной ЭКС при наблюдении за ними в течении 10 лет.

Анализ полученных в наших исследованиях результатов хирургического лечения обструктивной ГКМП свидетельствует, что хирургия не только устраняет анатомический субстрат обструкции ВТ ЛЖ при этой патологии. Хирургическое вмешательство также влияет и на ее функциональный компонент, вызывая блокаду одной из ножек пучка Гиса и, вызывая, таким образом, модификацию последовательности возбуждения ЛЖ.



### Выводы

1. Обструкция ВТ ЛЖ и митральная недостаточность при ГКМП являются проявлением обструктивной стадии заболевания.
2. В основе прогрессирования заболевания лежит механизм развития запаздывания возбуждения и сокращения верхушечной части левого желудочка относительно выходного тракта.
3. Двухкамерная ЭКС и хирургические методы лечения обструкции ВТ ЛЖ при ГКМП модифицируют нарушение последовательности возбуждения и сокращения ЛЖ, улучшают клинические проявления заболевания.

4. Двухкамерная ЭКС является методом выбора в лечении пациентов с обструктивной ГКМП, у которых ведущим в патогенезе обструкции ВТ ЛЖ является функциональный компонент (запаздывание возбуждения верхушки ЛЖ относительно его выходного тракта).

5. Хирургическое лечение является методом выбора в лечении обструктивной ГКМП у тех пациентов, у которых анатомический компонент обструкции превалирует над функциональным.

6. Риск внезапной смерти при ГКМП является высоким у пациентов детского возраста и не зависит от наличия и выраженности обструкции выходного тракта левого желудочка.

### Литература

1. Vikstrom K.L., Factor S.M., Leivand L., A., Mice expressing mutant Myosin heavy chains are a model for familial hypertrophic cardiomyopathy. *Molecular medicine* 1996; 2: 556-567.
2. Целуйко В.И., Максимова Н.А., Кравченко Н.А., Тарнакин А.Г. Генетический аспект гипертрофической кардиомиопатии // *Кардиология*. – 1998. – № 6. – С. 63–65.
3. B. J. Maron *Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy*// Blackwell Futura, 2004
4. Воронков Л.Г. Патогенетическая терапия больных гипертрофической кардиомиопатией // *Український кард. журн.* – 1994. – № 1. – С. 98–101
5. Целуйко В.И., Ковалевская О.С. Гипертрофическая кардиомиопатия. Харьков: Гриф, 1999. – 204 с.
6. Г. В. Кнышов, В.П. Залевский, О.В. Распутняк, В.М. Бешляга, Е.В. Аксенов Электрофизиологические особенности возбуждения миокарда левого желудочка при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии // VI Наукова конференція асоціації серцево-судинних хірургів України : Збірник наукових праць – Київ. – 1998. – С. 116-118.
7. Кнышов Г.В., Залевский В.П., Распутняк О.В., Бешляга В.М., Дзахоева Л.С., Берестовенко В.С., Лукошкина Т.А. Новый подход к патогенезу гипертрофической обструктивной кардиомиопатии и ее лечение методом последовательной двухкамерной электрокардиостимуляции // *Серцево-судинна хірургія*. – Київ 2001. – Випуск №9. – С.165-168.
8. Manuela J rg-Ciopor, Mehdi Namdar, MD, Jurai Turina, Rolf Jenni, J rg Schwitter, Marko Turina, Otto M. Hess, Philipp A. Kaufmann, Regional myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy: Impact of myectomy // *Annals of Thoracic Surgery* 2003;75:620-632
9. A. Ralph-Edwards, A. Woo, B. W. McCrindle, J.L. Shapero, L.Schwartz, H. Rakowski, E. Douglas Wigle, W.G. Williams, Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Comparison of outcomes after myectomy or alcohol ablation adjusted by propensity score // *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery* 2005;129:351-358
10. Г.В. Кнышов, О.В. Распутняк, В.П. Залевский, Б. Л. Палец, Л.С. Дзахоева «Проблема гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП): шаги к пониманию и решению» // *Международный медицинский журнал*. – № 1-2, 2002. – С. 11- 21.
11. Кнышов Г.В., Дзахоева Л.С., Распутняк О.В., Залевский В.П. Первый опыт инструментальной оценки эффективности двухкамерной электрокардиостимуляции в лечении ИГСС // *Тези доповідей Об'єднаного Пленуму кардіологів, ревматологів та кардіохірургів України з міжнародною участю “Некоронарогенні хвороби серця: сучасні підходи до класифікації, нові напрями діагностики і лікування”*. – К. – 1999. – С. 134-135.
12. Knyshov G. V., Zalevsky V. P., Rasputnyak O.V., Palets B.L., Atamanyuk M.Y., Dyrda M.N., Beshlyaga V.M., Dzakhoeva L.S., Y.V. Sirota. The peculiarities of the induced preexcitation of the apex of the right ventricle in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) treated with sequential DDD pacing. // *Abstracts of XIII International Congress.- Europace.- 2002.- vol. 3.- supplement A.- P. A89.*
13. Knyshov G., Zalevsky V., Rasputnyak O., Dzakhoeva L., Beshlyaga V. Peculiarities of left ventricular excitation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Abstracts of IX International Symposium on Progress in Clinical Pasing.* – Rome, Italy. – 2000. P. 58.
14. Knyshov G., Zalevsky V.P., Rasputnyak O.V., Atamanyuk M.Y., Beshlyaga V.M., Dzakhoeva L.S., Berestovenko V., Lukoshkina T.L. DDD pacing and hypertrophic obstructive cardiomyopathy: underlying mechanism of benefit // *Abstracts of XXIII Congress of the European Society of Cardiology.* – Stockholm, Sweden. – 2001. – P. 229.
15. Knyshov G. V., Zalevsky V. P., Rasputnyak O.V., Nastenka E.A., Dzakhoeva L.S., Dyrda M.N., Beshlyaga V.M., E.A. Bilinskiy. Does DDD pacing bring optimal left ventricular activation resynchrony in obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *XII World Congress on Cardiac Pacing and Electrophysiology.- Hong Kong.- 2003. PACE . - 2003.- V. 26, N 2, P. S65.*
16. Кнышов Г. В., Распутняк О. В., Залевський В. П., Бешляга В. М., Дзахоева Л. С., Тодуров Б. М. Спосіб діагностики гіпертрофічної обструктивної кардіоміопатії // *Патент України № UA32392A, Заявл. 21.10.1999; Опубл. 15.12.2000. Бюл. № 7-П.*
17. Кнышов Г.В., Распутняк О.В., Залевский В.П., Бешляга В.М., Захарова В.П., Дзахоева Л.С., Дырда М.Н., Билинский Е.А., Механизм формирования обструкции выходного тракта левого желудочка и митральной регургитации при гипертрофической кардиомиопатии // *Серцево-судинна хірургія*. – Київ 2003. – Випуск №11. – С.313-314.
18. Кнышов Г.В., Залевский В.П., Распутняк О.В., Бешляга В.М., Дзахоева Л.С., Палец Б.Л. Первый опыт при-

нення постійної двохкамерної електрокардіостимуляції в ліченні обструктивної гіпертрофічної кардіоміопатії // Серцево-судинна хірургія. – Київ 2000. – Випуск 8. – С.82-84.

19. Г.В. Книшов, В.В. Лазоричинець, М.Ф. Зінковський, О.В. Распутняк, В.П. Залевський, Б.Б. Кравчук, В.М. Бешляга, Л.С. Дзахоева, О.В. Рибокова. М.М. Дирда, Є.О. Білінський, В.С. Берестовенко, О.О. Чижевська, О.О.Пунщикова Двохкамерна електрокардіостимуляція та хірургія в лікуванні обструктивної гіпертрофічної кардіоміопатії: що спільного? // Серцево-судинна хірургія. – Київ 2008. – Випуск №16. – С.163-168
20. Knyshov G. V., Zalevsky V. P., Rasputnyak O.V., M.N., Atamanyuk M. Y., Dzakhoeva L.S., Beshlyaga V.M., Palets V.L., Aksenov E.S., Lukoshkina T. A. New approach to the pathogenesis of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy and its treatment with sequential DDD pacing // Материали Второй международной научной конференции “ Лечение гипертрофической кардиомиопатии “. – Москва . – 2001. – С. 49.
21. Knyshov G. V., Rasputnyak O.V., Zalevsky V. P., Beshlyaga V.M., Atamanyuk M. Y., Dyrda M.N., Dzakhoeva L.S., Bilinskiy E.A. The hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HCM): Mechanism of left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction and mitral regurgitation (MR) formation & DDD pacing effectiveness. // Europace October 2003 .- vol.5 .- number 4.- p1/13.
22. Г.В. Книшов, О.В. Распутняк, В.П.Залевский, Бешляга В.М., В.М. Бешляга, М.Н. Дырда, Е.В. Аксенов, Б.Б. Кравчук, Б.Н. Гуменюк, Е.А. Билинский, Т.А. Лукошкина Предиктор внезапной смерти у детей с гипертрофической кардиомиопатией: обструкция выходного тракта левого желудочка или его диастолическая дисфункция? // Серцево-судинна хірургія. – Київ 2005. – Випуск №13. – С.54-59.

## ГІПЕРТРОФІЧНА КАРДІОМІОПАТІЯ: ДЕ МИ СЬОГОДНІ У РОЗУМІННІ ПРОБЛЕМ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ?

*Книшов Г. В., Залевський В. П., Зінковський М. Ф., Руденко К. В., Распутняк О. В., Бешляга В. М., Кравчук Б. Б., Дзахоева Л. С., Захарова В. П., Дирда М. М., Білінський Є. О., Лісничка В. М., Пунщикова О. О., Костенко Ю. А.*

*Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова АМН України*

Незважаючи на те, що минуло вже 50 років від часу, коли вперше було описано гіпертрофічну кардіоміопатію (ГКМП), до сьогодні немає завершеного, правильного розуміння патофізіології цього захворювання. Залишається незрозумілим, чому, різні за своєю сутністю методи лікування цієї патології однаково позитивно діють на гемодинамічні прояви захворювання (систолічний градієнт тиску на вихідному тракті (ВТ) лівого шлуночка (ЛШ) та на мітральну регургітацію), а також на клінічну симптоматику, що утруднює вибір оптимальної стратегії у лікуванні кожного конкретного пацієнта.

**Мета роботи** полягала в тому, щоб проаналізувати віддалені результати хірургічного лікування та двохкамерної електрокардіостимуляції у пацієнтів із обструктивною ГКМП, а також вивчити ризик раптової смерті у хворих із ГКМП, які були під наглядом в нашому інституті на протязі 15 років (із 1992 по 2008 рік).

**Матеріал та методи.** Обстежено 184 пацієнта із ГКМП (121 чоловіків та 63 жінок). Середній вік пацієнтів склав  $31,7 \pm 3,2$  років. Всім пацієнтам крім загальноприйнятих методів дослідження було виконано комплексну ехокардіографію, коронарорентрикулографію.

У 5 хворих послідовність збудження ЛШ досліджували за допомогою вивчення розповсюдження потенціалу дії в режимі реального часу із застосуванням навігаційної системи електро-анатомічного картування CARTO XP.

Групу 1 склали 38 хворих, яким були імплантовані двохкамерні штучні водії ритму та 3 хворих, котрим були імплантовані двохкамерні кардіовертери-дефібрилятори. Групу 2 склали 22 пацієнта, до яких була застосована хірургічна стратегія лікування.

**Результати і обговорення.** Двохкамерна ЕКС призводила до падіння систолічного градієнту тиску на ВТ ЛШ від  $66, 7 \pm 9,6$  мм. рт. ст. до  $29,3 \pm 5,3$  мм. рт. ст., та до значного зменшення зворотного витоку на мітральному клапані у 37 із 41 хворих у віддалені строки спостереження від 1 до 10 років.

Хірургія дозволила знизити систолічний градієнт тиску ВТ ЛШ від  $77, 3 \pm 4,3$  мм рт. ст. до  $42,2 \pm 5,5$  мм. рт. ст. 2 хворих (9%) групи 2 померли раптово, 2- в ранньому післяопераційному періоді.

**Висновки:** 1. Обструкція ВТ ЛШ та мітральна регургітація при ГКМП є проявами обструктивної стадії захворювання.

2. В основі прогресування хвороби лежить механізм розвитку запізнення збудження та скорочення верхівкової частини лівого шлуночка відносно вихідного тракту.

3. Двохкамерна ЕКС та хірургічні методи лікування обструкції ВТ ЛШ при ГКМП модифікують порушення послідовності збудження та скорочення ЛШ, покращують клінічні прояви захворювання.

4. Двохкамерна ЕКС є методом вибору у лікуванні пацієнтів із обструктивною ГКМП, у яких ведучим в патогенезі обструкції ВТ ЛШ є функціональний компонент (запізнення збудження верхівки ЛШ відносно ВТ ЛШ).

5. Хірургічне лікування є методом вибору у лікуванні пацієнтів із обструктивною ГКМП, у яких анатомічний компонент превалює над функціональним.

6. Ризик раптової смерті при ГКМП є високим у пацієнтів дитячого віку і не залежить від наявності і ступеня обструкції ВТ ЛШ.

## HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY: CURRENT PROBLEMS OF PHYSIOPATHOLOGY, DIAGNOSTICS, AND TREATMENT

*Knyshev G. V., Zalevskiy V. P., Zinkovskiy M. F., Rudenko K. V., Rasputniak O. V., Beshliaga V. M., Kravchuk B. B., Dzakhoyeva L. S., Zakharova V. P., Dyrda M. M., Bilinskiy Ye. O., Lisnycha V. M., Punshchykova O. O., Kostenko Yu. A.*

*M. M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the Academy of Medical Sciences of Ukraine*

The hypertrophic cardiomyopathy (HCM) was first described 50 years ago; however, there is no correct and final understanding of physiopathology of this disease yet. It remains incomprehensible why essentially different methods of treatment of this pathology exert equally positive influence on hemodynamic displays of disease (systolic pressure gradient on the outflow tract (OT) of the left ventricle (LV) and on mitral regurgitation), as well as clinical symptoms complicating the choice of optimal strategy of individual treatment.

This work was intended to analyze the remote results of surgical treatment and two-chamber pacemaking in HOCM patients and study the sudden-death risk in HOCM patients, which were observed in our institute during 15 years (from 1992 to 2008).

**Material and methods.** 184 HCM patients were examined (121 male and 63 female), mean age made  $31.7 \pm 3.2$  yrs. In addition to the standard methods of investigation all patients underwent complex echocardiography and coronary ventricular cardiography.

The LV excitation sequence in 5 patients was examined with the help of real-time action potential distribution investigation using CARTO XP Electroanatomical Mapping System.

Group 1 of 38 patients had implanted two-chamber pacemakers and 3 patients had two-chamber cardioverters-defibrillators. Group 2 of 22 patients underwent surgical treatment.

**Result and discussion.** The two-chamber pacemaker brought the LVOT systolic pressure gradient down from  $66.7 \pm 9.6$  mm Hg to  $29.3 \pm 5.3$  mm Hg, and considerably reduced the mitral valve reverse flow in 37 out of 41 patients in the long term from 1 to 10 yrs.

The surgery reduced the LVOT systolic pressure gradient from  $77.3 \pm 4.3$  mm Hg to  $42.2 \pm 5$  mm Hg. 2 patients (9%) of group 2 died suddenly and 2 in the early postsurgical period.

**Conclusions:** 1. Both LVOT obstruction and mitral regurgitation in the case of HCM are symptoms of obstructive stage of disease.

2. The disease progression depends on the mechanism of excitation delay development and reduction of apex of the left ventricle in relation to the outflow tract.

3. The two-chamber pacemaker and surgical treatment of LVOT obstruction in HCM patients modify disruption of excitation sequence and LV contraction, and improve clinical symptoms.

4. The two-chamber pacemaker is a method of choice in treatment of HOCM patients with obstructive HCM, which have dominant functional component (LV apex excitation delay in relation to its OT) in the LVOT obstruction pathogeny.

5. The surgery is not a method of choice in HOCM treatment if anatomical obstruction component prevails over functional one.

6. The sudden death risk in the case of HCM is high in children and does not depend on existence and prominence of LVOT.