

ДИФЕРЕНЦІЙНИЙ ПІДХІД ДО МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТРОФІЧНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ

Г.В. Книшов, В.В. Лазоришинець, К.В. Руденко, О.В. Распутняк,
О.А. Крікунов, М.Ф. Зіньковський, В.П. Залевський, В.М. Бешляга,
Б.Б.Кравчук, С.О. Сіромаха, С.М. Фанта, Н.О. Коллякова

Державна установа “Національний Інститут серцево- судинної хірургії
ім. М.М. Амосова АМН України”

В работе проанализирован опыт лечения гипертрофической кардиомиопатии с применением медикаментозной терапии, двухкамерной электрокардиостимуляции, хирургии и алкогольной абляции в соответствии с разработанной нами концепцией стадийности развития обструкции выходного отдела левого желудочка. Полученные результаты свидетельствуют, что все примененные методики эффективны в лечении ГКМП. Эффективность каждого из методов зависит от стадии заболевания, а также от выраженности электрофизиологических нарушений и локализации гипертрофии.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, алкогольная абляция, двухкамерная электрокардиостимуляция, миотомия\миэктомия.

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) – генетично детерміноване первинне захворювання міокарда, що характеризується його гіпертрофією, діастолічним варіантом серцевої недостатності та високим ризиком раптової смерті. Як свідчить аналіз літератури останніх років, патогенез ГКМП вельми складний і до цього часу невідомий [1,8].

Відповідно до рекомендацій ВООЗ розрізняють обструктивну (з систолічним градієнтом тиску (СГТ) на вихідному тракті (ВТ) лівого шлуночка (ЛШ) і необструктивну (без СГТ на ВТ ЛШ) форми захворювання [6].

Обструкція вихідного тракту лівого шлуночка спостерігається у 25% пацієнтів ГКМП у стані спокою і ще у 35% хворих — при проведенні різних провокаційних проб. Механізм виникнення обструкції при ГКМП залишається предметом дебатів [2,3]. Наразі встановлено, що крім анатомічного компонента (асиметрична гіпертрофія міжшлуночкової перетинки (МШП), обструкція обумовлена систолічною апроксимацією передньої стулки митрального клапана (функціональний компонент обструкції) до гіпертрофованої базальної частини МШП. [1,7] Для ГКМП характерним є прогресуючий клінічний перебіг, але механізми розвитку захворювання залишаються не вивченими до кінця.

Сутність ГКМП як медичної проблеми полягає в тому, що це первинне захворювання міокарду вражає пацієнтів різних вікових груп та пов'язане з високим ризиком раптової смерті. Відомо, що 50-60% хворих ГКМП помирають раптово. Рівень раптової смерті вищий у дитячій популяції, ніж у дорослих. Щорічно помирають раптово 1,5-3% дорослих пацієнтів і 4-6% пацієнтів дитячого віку [9]. Велика поширеність ГКМП, особливо у осіб молодого віку, а також високий ризик раптової смерті обумовлюють актуальність ранньої діагностики, пошуку адекватних методів оптимального лікування та профілактики ускладнень цієї недуги.

Незважаючи на те, що минуло понад сорок років з моменту першого опису характерних патоморфологічних та клінічних проявів захворювання, до цього часу існують різні думки відносно причин та перебігу цієї недуги, а тактика лікування кожного конкретного хворого ГКМП надалі залишається відкритою проблемою на теренах світової медицини [8].

Терапія ГКМП має на меті дві незалежні стратегії: перша — скерована на покращення якості життя пацієнтів (зменшення клінічних симптомів, збільшення толерантності до фізичного навантаження) та на попередження прогресування захворювання, а друга — на покращення прогнозу (зниження ризику раптової смерті) [4,5].

Генетична гетерогенність, різноманітність клінічних проявів ГКМП роблять неможливим визначення точного алгоритму лікування цієї хвороби і часто

вимагають індивідуалізованої терапії. Адекватне патогенетичне обґрунтування ефективності сучасних стратегій лікування хворих ГКМП повинно посприяти не лише покращенню якості їхнього життя, але й можливості зниження частоти ускладнень природного перебігу хвороби.

Таким чином, на цей час існують наступні основні проблемні і суперечливі питання щодо ГКМП:

1. Відсутній єдиний погляд на ГКМП як на стадійне захворювання.
2. Немає єдиної думки щодо формування обструкції ВТЛШ.
3. Відсутнє комплексне патогенетичне обґрунтування ефективності медикаментозної терапії, постійної двокамерної електрокардіостимуляції (ЕКС), алкогольної абляції і хірургічних методів лікування хворих з ГКМП.

Мета – обґрунтувати та оцінити можливості медикаментозної терапії, двокамерної електрокардіостимуляції, алкогольної абляції і хірургічних методів в лікуванні хворих з ГКМП.

Матеріали та методи. З 1990 року нами було обстежено 185 пацієнтів із ГКМП. З них 122 (61,5%) чоловіків та 63 (39,5%) жінок. Середній вік пацієнтів склав $31,8 \pm 3,1$ років (від 3 місяців до 69 років). У всіх пацієнтів, крім загальноклінічних методів обстеження, застосовувались такі інструментальні методи дослідження як електрокардіографія, фонокардіографія, сфінгокардіографія, комплексне ультразвукове дослідження серця, коронаровентрикулографія, проба із тимчасовою двокамерною, передсердно-шлуночковою ЕКС. Комплексна ехокардіографія (ЕхоКГ) включала одномірну і двомірну ЕхоКГ, кольорове доплерівське картування та імпульсну доплер-ЕхоКГ.

Проба з тимчасовою двокамерною ЕКС виконувалася з одночасним прямим вимірюванням тисків у лівому шлуночку та аорті (Ао). Під час проби вимірювали градієнт тиску між ЛШ та Ао на різних інтервалах атріо-вентрикулярної затримки двокамерного ЕКС. Проба вважалася позитивною, якщо досягали зниження систолічного градієнта тиску на ВТ ЛШ не менше, як на 50% від вихідної величини.

Першу групу склали 103 пацієнти з ГКМП, які отримували медикаментозне

лікування (β – блокатори, блокатори кальцієвих каналів, інгібітори АПФ). Середній вік пацієнтів цієї групи склав $48,9 \pm 11,3$ років. Систолічний градієнт тиску на ВТ ЛШ склав $18,2 \pm 3,4$ мм рт.ст.

Друга група – 53 пацієнти з позитивною пробою на тимчасову двокамерну ЕКС, яким ми імплантували постійні двокамерні штучні водії ритму серця. Середній вік пацієнтів цієї групи склав $38,9 \pm 13,7$ років (від 7 до 63 років). Систолічний градієнт тиску на ВТ ЛШ склав $66,7 \pm 9,6$ мм рт.ст.

Третю групу склали 4 пацієнти (середній вік пацієнтів – $31,7 \pm 3,2$ років, від 34 до 56 років), яким була виконана транскатетерна алкогольна абляція септальних гілок передньої міжшлуночкової артерії. Систолічний градієнт тиску на ВТ ЛШ склав $98,5 \pm 7,9$ мм рт.ст.

До четвертої групи увійшли 25 пацієнтів (середній вік пацієнтів – $50,7 \pm 13,7$ років, від 6 до 63 років), яким було виконано хірургічне втручання в умовах штучного кровообігу. Нами були застосовані наступні варіанти доступів для виконання міотомії\мієктомії: черезаортальний (9 пацієнтів), доступ через правий шлуночок (7 пацієнтів), комбінований черезаортальний та через правий шлуночок (9 пацієнтів). Доопераційний систолічний градієнт тиску на ВТ ЛШ в цій групі був в середньому $113,3 \pm 14,9$ мм рт.ст.

З метою максимально ефективного підходу до лікування нами була розроблена і впроваджена робоча класифікація ГКМП (8):

Необструктивна форма

- Доклінічна стадія – відсутні СГТ на вихідному тракті лівого шлуночка та митральна недостатність. Електрофізіологічні зміни відсутні.

Метод лікування- медикаментозна терапія.

- II стадія – СГТ < 30 мм.рт.ст. в стані спокою та може перевищувати 30 мм.рт.ст. при провокаційних пробах та при фізичних навантаженнях. Початкові електрофізіологічні зміни – верхівка лівого шлуночка та міжшлунокова перегородка збуджуються одночасно або фіксується незначна (0-5 мс) затримка збудження верхівки відносно вихідного тракту лівого шлуночка. Мінімальна митральна

недостатність. Лабільні первинні клінічні та гемодинамічні прояви.

Методи лікування-медикаментозна терапія та двокамерна електрокардіостимуляція.

Обструктивна форма

•III стадія – СГТ>30 мм.рт.ст. у стані спокою, помірна митральна недостатність зі стійкими первинними клінічними проявами. Електрофізіологічно фіксується затримка збудження верхівки ЛШ відносно вихідного тракту більше ніж на 10 мс.

Методи лікування- медикаментозна терапія та двокамерна електрокардіостимуляція або алкогольна абляція.

•IV стадія – СГТ>50 мм.рт.ст., виражена митральна недостатність зі стійкими первинними і вторинними клінічними і гемодинамічними проявами, прогресуванням серцевої недостатності. Електрофізіологічно фіксується затримка збудження верхівки ЛШ відносно вихідного тракту від 10 до 40 мс.

Методи лікування- оперативне втручання (міотомія\мієктомія, протезування митрального клапана , комбіновані операції).

Таким чином, ми розглядаємо ГКМП як стадійне захворювання. В залежності від стадії хвороби нами були застосовані всі існуючі на теперішній час в світі методи лікування.

Результати та обговорення. Медикаментозна терапія призводила до зменшення таких клінічних проявів обструкції ВТ ЛШ, як задуха, болі в області серця, запаморочення, слабкість. СГТ на ВТ ЛШ зменшився в середньому до $11,3 \pm 1,2$ мм рт. ст.

Двокамерна ЕКС із оптимальною атрію-вентрикулярною затримкою призводила до зменшення систолічного градієнта тиску на ВТ ЛШ в середньому до $17,6 \pm 11,8$ мм рт. ст. та до зменшення регургітації на митральному клапані у 49 із 53 хворих, яким була застосована двокамерна ЕКС. У 4 хворих, у яких обструкція ВТ ЛШ поєднувалась із мезовентрикулярною обструкцією, двокамерна ЕКС виявилась недостатньо ефективною. Цим хворим було застосовано алкогольну абляцію та

оперативні методи лікування, які дозволили досягти ефективного зниження СГТ на ВТ ЛШ.

Застосована нова методика алкогольної абляції дозволила знизити СГТ у пацієнтів даної групи на ВТ ЛШ з $77,3 \pm 4,3$ мм рт.ст. до $35,2 \pm 5,5$ мм рт.ст., мітральна недостатність не збільшилась і складала від (+) до ++. У всіх пацієнтів після процедури спостерігався позитивний тропоніновий тест. Загрожуючих життю ускладнень в післяопераційному періоді не спостерігалось, показань для повторного втручання (і мієктомії в тому числі) при подальшому спостереженні не було.

Хірургічні методи лікування дозволили знизити СГТ у пацієнтів даної групи на ВТ ЛШ з $113,3 \pm 14,9$ мм рт.ст. до $17,3 \pm 10,2$ мм рт.ст., мітральна недостатність після втручання складала від +до ++.

Порівняння ефективності різних методів лікування представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Досвід лікування ГКМП

Всього (n = 185)					
СГТ	Лікувальні методи	Медикаментозна терапія	DDD ЕКС	Алкогольна абляція	Хірургія
		n = 103	n = 53	n = 4	n = 25
СГТ до лікування		$18,2 \pm 3,4$	$84,1 \pm 15,2$	$98,5 \pm 7,9$	$113,3 \pm 14,9$
СГТ після лікування		$11,3 \pm 1,2$	$17,6 \pm 11,8$	$31,4 \pm 4,3$	$17,3 \pm 10,2$

Примітка: СГТ – систолічний градієнт тиску на вихідному тракті лівого шлуночка, DDD ЕКС- двокамерна електрокардіостимуляція

Отже, отримані нами результати підтверджують існуючу в світовій літературі думку про те, що хірургічне лікування залишається резервом для пацієнтів із обструктивною формою ГКМП. Це група пацієнтів, у яких систолічний градієнт на вихідному тракті лівого шлуночка сягає більше 50 мм рт.ст., які не толерантні до режимів медикаментозної терапії, а також для пацієнтів, у котрих зберігається симптоматика захворювання, не зважаючи на оптимальну медикаментозну терапію.

Операція Морроу з модифікаціями також є операцією вибору для хворих, які мають поєднану патологію серця, що потребує операції (ішемічна хвороба серця, виражена митральна недостатність).

У випадках, коли обструкція ВТ ЛШ поєднується із мезовентрикулярною обструкцією та коли спостерігається систолічна облітерація порожнини ЛШ, техніка оперативного лікування вимагає подальшого удосконалення.

Про правильність нашого погляду на ГКМП як на стадійний процес свідчить той факт, що у частини пацієнтів у групі медикаментозної терапії та двокамерної електрокардіостимуляції на певному етапі розвитку хвороби ці методи виявлялися вже малоефективними. Ці пацієнти перейшли в групи, де їм було виконано алкогольну абляцію або міектомію з подальшим позитивним ефектом. Тобто, група пацієнтів переходить з однієї стадії захворювання до іншої з огляду на прогресування електрофізіологічних змін, виразності гіпертрофії та неефективність попереднього лікування, що обумовлено розвитком хвороби.

На жаль, з огляду на генетичну гетерогенність ГКМП, всі методи лікування цього захворювання є паліативними. Тому актуальним залишається питання оптимального застосування кожного із методів на різних стадіях прогресування хвороби у кожному клінічному випадку.

Висновки

1. ГКМП є стадійним захворюванням з прогресуючим перебігом.
2. Обструкція ВТЛШ і митральна недостатність при ГКМП є проявами обструктивної форми захворювання.
3. Двокамерна ЕКС, транскатетерна алкогольна абляція септальних гілок передньої міжшлуночкової артерії та хірургічні методи лікування ГКМП модифікують порушення послідовності збудження і скорочення ЛШ і покращують клінічні прояви захворювання.
4. Двокамерна ЕКС є методом вибору у пацієнтів з ГКМП, у яких ведучим в патогенезі обструкції ВТЛШ є функціональний компонент (запізнення збудження верхівки ЛШ відносно його вихідного відділу).

5. Хірургічні методи лікування ГКМП є методом вибору у пацієнтів, у яких анатомічний компонент превалює над функціональним.
6. Транскатетерна алкогольна абляція септальних гілок передньої міжшлуночкової артерії є безпечним і ефективним методом лікування ГКМП, однак, віддалені результати методу потребують подальшого рандомізованого, порівняльного дослідження.

Література

1. Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy – 506P.- Blackwell Futura.- 2004/
2. Dearani JA and Danielson GK (2004) Septal myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery 9: 278-292
3. Firoozi S et al. (2002) Septal myotomy-myectomy and transcatheter septal alcohol ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a comparison of clinical, hemodynamic and exercise outcomes. Eur Heart J 20: 1617-1624
4. Knyshov G.V., Zalevsky V.P., Rasputnyak O.V., Beshlyaga V.M, Berestovenko V.S., Dzakhoeva L.S., Dyrda M.N., Atamanyuk M.Y., Nastenka E.A. Clinical experience with dual chamber pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) // Материали Второй международной научной конференции " Лечение гипертрофической кардиомиопатии ".- Москва .- 2001.- С. 48
5. 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.
6. Maron BJ et al. (2003) American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy—a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice

Guidelines Committee to Develop an Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 42: 1687-1713

7. 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.
8. Кнышов Г.В., Залевский В.П., Зиньковский М.Ф., Распутняк О.В., В.М. Бешляга, Б.Б. Кравчук, Л.С. Дзахоева, В.П. Захарова, М.Н Дырда, Е. А. Билинский, В.Н.Лесничая, Е.А.Пунщикова, Ю.А.Костенко. Гипертрофическая кардиомиопатия: где мы сегодня в понимании проблем патофизиологии, диагностики и лечения? Ж-л «Сучасні медичні технології» – № 1, 2009.
9. Целуйко В.И., Белостоцкая Е.А. Внезапная кардиальная смерть при гипертрофической кардиомиопатии. Внутрішня медицина №1-2 (13-14)\2009г. стр.37-40.

ДИФЕРЕНЦІЙНИЙ ПІДХІД ДО МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТРОФІЧНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ

**Г.В. Книшов, В.В. Лазоришинець, К.В. Руденко, О.В. Распутняк,
О.А. Крікунов, М.Ф. Зіньковський, В.П. Залевський, В.М. Бешляга,
Б.Б.Кравчук, С.О. Сіромаха, С.М. Фанта, Н.О. Коллякова**

В роботі проаналізовано досвід лікування гіпертрофічної кардіоміопатії із застосуванням медикаментозної терапії, двокамерної електрокардіостимуляції, хірургії та алкогольної абляції згідно із розробленою нами концепцією стадійності розвитку обструкції вихідного тракту лівого шлуночка. Отримані результати свідчать, що всі методи є ефективними в лікуванні гіпертрофічної кардіоміопатії. Ефективність кожного із методів залежить від стадії захворювання, а також від виразності електрофізіологічних порушень та локалізації гіпертрофії.

Ключові слова: гіпертрофічна кардіоміопатія, алкогольна абляція,

двокамерна електрокардіостимуляція, міотомія\мієктомія

DIFFERENTIATED WAY FOR METHODS OF TREATMENT OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

**G.V. Knyshov, V.V. Lazoryshynets, K.V. Rudenko, O.V. Rasputnyak,
O.A. Krykunov, M.F. Zinkovskiy, V.P. Zalevskiy, V.M. Beshlyaga,
B.B.Kravchuk, S.O. Siromakha, S.M. Fanta, N.O. Kollyakova**

Experience of treatment for hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is analyzed with the use of medical therapy, dual chamber pacing, surgery and alcoholic ablation in accordance with our conception of staging approach of the left ventricle outflow tract obstruction development. Our results testify that all applied methods are effective in the treatment of HOCM. Efficiency each of methods depends on the stage of disease, and also from expression of electrophysiological disorders and localization of hypertrophy.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, dual chamber pacing, alcoholic ablation, myotomy\myectomy.