

Особенности гипертрофической кардиомиопатии у пожилых пациентов

А.А. Полякова¹, Е.Н. Семернин¹, А.А. Стрельцова¹, А.А. Костарева¹, А.Я. Гудкова²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Полякова А.А. — аспирант ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); Семернин Е.Н. — кандидат медицинских наук, руководитель научно-исследовательского отдела инфильтративных заболеваний сердца ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Стрельцова А.А. — младший научный сотрудник группы тканевой патологии научно-исследовательского отдела инфильтративных заболеваний сердца ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Костарева А.А. — кандидат медицинских наук, директор Института молекулярной биологии и генетики ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Гудкова А.Я. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией кардиомиопатий института сердечно-сосудистых заболеваний ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, пр. Пархоменко, д. 15, Санкт-Петербург, Россия, 194156. E-mail: lica.polyakova@mail.ru (Полякова Анжелика Александровна).

Резюме

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) занимает ведущее место в структуре генетических заболеваний сердечно-сосудистой системы. Согласно современным представлениям, ГКМП, связанная с мутациями саркомерных белков, является лишь одной из причин, приводящих к гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Гипертрофический фенотип наблюдается также при целом ряде генетически и негенетически обусловленных заболеваний. Известно, что распространенность ГКМП, по данным популяционных исследований, проведенных в Америке, Европе и Японии, составляет 1:500. По-видимому, данные, полученные в этих исследованиях и основанные, в первую очередь, на фенотипическом скрининге, не могут быть полностью экстраполированы на когорту пациентов с ГКМП и отражают распространенность гипертрофического фенотипа в целом в различных популяциях. В литературе имеются публикации о распространенности ГКМП в структуре ГЛЖ неясного генеза у детей и подростков. Определены особенности клинического течения ГКМП, проведена стратификация риска внезапной сердечной смерти (ВСС), разработана врачебная тактика ведения для пациентов молодого и среднего возраста. Пожилые пациенты с необъяснимой ГЛЖ являются наименее исследованной когортой. Изучение естественного течения заболевания, факторов риска неблагоприятных событий, в том числе ВСС, влияния сопутствующей патологии на клинические проявления при ГКМП в пожилом возрасте составляют далеко не полный перечень задач, решение которых позволит не только охарактеризовать данную патологию, но и ряд других заболеваний, протекающих под маской ГКМП. Работа в этом направлении позволит создать реальные предпосылки к разработке алгоритмов диагностики, критериев прогноза и оптимизации подходов к терапии ГЛЖ неясного генеза.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, пожилые пациенты, гипертрофия левого желудочка, генетика, магнитно-резонансная томография.

Hypertrophic cardiomyopathy in elderly people

А.А. Poliakova¹, E.N. Semernin¹, A.A. Streltcova¹, A.A. Kostareva, A.Ya. Gudkova²

¹ Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

² The First Pavlov St Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Federal Almazov Medical Research Centre, 15 Parkhomenko av., St Petersburg, Russia, 194156. E-mail: lica.polyakova@mail.ru (Anzhelika A. Polyakova, MD, PhD student at Federal Almazov Medical Research Centre).

Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a leader in genetic structure of cardiovascular system. According to modern concepts, hypertrophic cardiomyopathy associated with mutations of sarcomere proteins is just one of the reasons leading to the left ventricular hypertrophy (LVH). Hypertrophic phenotype is also observed in a number of genetically and non-genetically related diseases. According to population-based studies conducted in the USA, Europe and Japan, the prevalence of HCM is 1:500. Apparently, the data obtained in these studies and based primarily on the phenotypic screening cannot be extrapolated to the full cohort of patients with HCM and reflect the general incidence of hypertrophic phenotype in different populations. There are some publications on the prevalence of HCM in the structure of LVH of unknown cause in children and adolescents. The features of the clinical course of HCM, risk stratification of sudden cardiac death (SCD), medical management in young and middle age are studied. At the same time elderly patients with unexplained LVH are the least studied cohort. Study of the natural history of the disease, risk factors for adverse events, including the SCD, the impact of comorbidity on the clinical manifestations of HCM in the elderly will contribute better understanding of this pathology, as well as a number of other diseases occurring under the guise of HCM. This can help to develop the algorithms for diagnosis, prediction criteria and management of LVH of unknown cause.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, elderly patients, left ventricular hypertrophy, genetics, magnetic resonance imaging.

Статья поступила в редакцию: 05.12.13. и принята к печати: 14.12.13.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) занимает ведущее место в структуре генетических заболеваний миокарда [1, 2]. ГКМП ассоциирована с общеизвестным риском внезапной сердечной смерти (ВСС), а также с развитием сердечной недостаточности. Считалось, что заболевание наиболее актуально для пациентов молодого возраста, в том числе для профессиональных спортсменов. Однако в последнее время ГКМП все чаще диагностируют у пациентов пожилого возраста, что в большей степени связано с улучшением осведомленности врачей в отношении редких заболеваний сердца и доступности современных методов визуализации миокарда [3, 4].

По данным регистра ГКМП у детей 75 % приходится на ГКМП, связанную с мутациями саркомерных белков, и 25 % — на ГКМП в структуре множественных наследственно обусловленных синдромов развития [2]. Сведения о соотношении ГКМП и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) другой этиологии во взрослой популяции отсутствуют как в зарубежной, так и в отечественной литературе.

Появились данные о том, что пожилые пациенты составляют значительный контингент больных ГКМП. Выявлены гены, ответственные за дебют ГКМП в пожилом возрасте. Возрастзависимая пенетрантность характерна для генов, кодирующих миозинсвязывающий белок С (М-СБС), тропонин I и альфа-тяжелые цепи миозина. При этом наиболее частой причиной является наличие мутаций в гене,

кодирующем М-СБС [5]. ГКМП, возникающая вследствие мутации гена М-СБС, имеет характерные клинические особенности. В большинстве случаев заболевание манифестирует поздно, и болезнь протекает относительно доброкачественно. В некоторых случаях пенетрантность заболевания в возрасте до 50 лет может составлять 50 % по данным электрокардиографии (ЭКГ), и лишь у 30–40 % больных к этому возрасту выявляются эхокардиографические (ЭхоКГ) признаки ГКМП [6]. Другой характерной чертой ГКМП на фоне мутаций гена М-СБС является возможность развития со временем систолической дисфункции левого желудочка и переход ГКМП в дилатационную фазу. Частота этого феномена на фоне мутаций М-СБС может достигать 40 %. Такое развитие заболевания отмечается примерно у 10 % всех больных ГКМП [6]. Частота прогрессирования ГКМП до дилатационной фазы в пожилом возрасте не определена.

По данным ряда авторов, клинические проявления ГКМП в пожилом возрасте характеризуются более мягким течением заболевания, диагноз, как правило, устанавливают случайно у бессимптомных пациентов при выслушивании шумов в сердце или при проведении скринингового обследования членов семьи пробанда. В литературе имеется описание дебюта ГКМП, обусловленной мутациями М-СБС среди пациентов в возрасте 90 лет и старше [7, 8]. При ЭхоКГ исследовании выявляют умеренную гипертрофию миокарда левого желудочка, более выраженную в базальных сегментах межжелудоч-

ковой перегородки [7]. Продолжительность жизни у таких пациентов по литературным данным соответствовала нормальной продолжительности жизни, наблюдавшиеся смертельные исходы не всегда были связаны с кардиологической патологией [8].

Однако, согласно другим авторам, описаны мутации М-СБС, приводящие к выраженным клиническим проявлениям в любом возрасте [9]. Имеются публикации о прогрессирующем течении ГКМП у лиц пожилого возраста, требующем проведения хирургических вмешательств в виде миоэктомии или септальной абляции [10]. Вопрос соотношения пациентов, имеющих симптомы заболевания, и лиц с бессимптомным течением ГКМП остается открытым.

Естественное течение ГКМП у пожилых людей часто характеризуется наличием множественных сопутствующих заболеваний. Наиболее часто среди сопутствующей патологии встречается ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и сахарный диабет. Известно о большей частоте ишемической болезни сердца и большей клинической значимости поражения микроциркуляторного русла при ГКМП в пожилом возрасте. В отечественной литературе опубликованы работы, показывающие, что сочетание ГКМП с сопутствующей патологией ухудшает прогноз таких пациентов [11]. Особое место в клинической картине ГКМП занимает синдром хронической сердечной недостаточности, который у лиц пожилого возраста носит полиэтиологический характер [12]. В данной когорте пациентов заболеваемость и распространенность хронической сердечной недостаточности увеличивается с 1 % в возрасте до 50 лет до 10 % и более у лиц старше 70 лет. Оценка особенностей данного синдрома при ГКМП, а также взаимное влияние ГКМП и коморбидной патологии мало изучено и требует дальнейшего уточнения.

Согласно данным, опубликованным в зарубежной литературе, ГКМП в пожилом возрасте характеризуется более низкой частотой ВСС. Факторы риска ВСС, показания для имплантации кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики, определяемые в отношении молодых пациентов, четко не регламентированы для пожилого возраста. Стало известно, что наибольшей предсказательной ценностью обладают следующие факторы риска: синкопальные состояния; семейный анамнез ВСС; эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии, выявляемые при суточном мониторинге ЭКГ [3, 7, 8]. Наиболее частой причиной смерти, ассоциированной с ГКМП, является смерть от эмболических инсультов при фибрилляции предсердий, что подчеркивает важность рассмотрения

вопроса о назначении антикоагулянтной терапии у таких пациентов [3].

Продолжительность жизни пожилых пациентов с ГКМП определяется не столько самим фактом наличия данного заболевания, сколько объясняется другими ассоциированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, а также сопутствующей патологией, такой как онкологические заболевания, полиорганная патология, желудочно-кишечные кровотечения, геморрагические инсульты, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, которые широко распространены в пожилом возрасте [3, 8].

Актуальной для лиц пожилого возраста проблемой является то, что ряд заболеваний, проявляющихся ГЛЖ и дебютирующих в пожилом возрасте, часто протекают под маской ГКМП. При наличии ГЛЖ неясного генеза, в первую очередь, необходимо проводить дифференциальный диагноз с различными системными формами амилоидоза, гемохроматоза, болезнью Фабри, саркоидозом [1, 13]. Определение этиологии ГЛЖ представляет трудную задачу, особенно на ранних, бессимптомных стадиях заболевания.

Часто встречаемые в пожилом возрасте системные, метаболические и инфильтративные заболевания, ассоциируемые с гипертрофическим фенотипом, обуславливают сложности диагностики и требуют дальнейшего изучения данного вопроса с целью разработки дифференциально-диагностических алгоритмов при различной этиологии ГЛЖ.

В неинвазивной диагностике ГКМП «золотым стандартом» является двухмерная ЭхоКГ, позволяющая оценить вариант ремоделирования миокарда, выраженность гипертрофии миокарда, а также наличие обструкции выносящего тракта левого желудочка. Проведенные в последние годы исследования показали, что более точным и информативным методом диагностики ГКМП является магнитно-резонансная томография (МРТ), применение которой особенно оправдано при наличии апикальной гипертрофии, верхушечных аневризм, обструктивных форм ГКМП. Проведение МРТ с контрастированием гадолинием в отсроченную фазу расширяет возможности обследования больных с ГЛЖ неясного генеза, что позволяет провести дифференциальный диагноз ГКМП с другими причинами ГЛЖ [14]. Появились публикации, в которых отражена попытка определения генеза ишемии по участкам патологического накопления контрастного вещества в миокарде. Описывают субэндокардиальное контрастирование при ишемической болезни

сердца, в то время как интрамуральное контрастирование более характерно для идиопатической ГКМП, миокардита, эпикардиальное контрастирование выявлено при саркоидозе, болезни Фабри, а обширное эндокардиальное контрастирование — при системных формах амилоидоза [15]. В зарубежной литературе появляются работы, оценивающие возможность использования МРТ с методикой отсроченного контрастирования для прогнозирования дальнейшего течения ГКМП и стратификации риска ВСС. Однако данные, полученные в этих исследованиях, достаточно противоречивы, и в настоящее время данная тема остается открытой для дальнейших исследований.

Таким образом, когорта пациентов пожилого возраста является мало исследованным объектом для изучения особенностей клинического течения ГКМП, значимости влияния коморбидной патологии на прогрессирование хронической сердечной недостаточности, стратификации риска неблагоприятных событий. ГЛЖ неясного генеза является основанием для проведения сложного дифференциального диагноза с целым спектром системных и несистемных генетических и негенетических заболеваний. Своевременная диагностика заболеваний, способствующая началу этиопатогенетического лечения, является единственной возможностью продления жизни и улучшения качества жизни у пожилых пациентов с ГЛЖ различного генеза.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 58, № 25. — P. 212–260.
2. Wilkinson J.D., Sleeper L.A., Alvarez J.A. et al. The pediatric cardiomyopathy registry: 1995–2007 // *Prog. Pediatr. Cardiol.* — 2008. — Vol. 25, № 1. — P. 31–36.
3. Maron B.J., Rowin E.J., Casey S.A. et al. Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy \geq 60 years of age // *Circulation.* — 2013. — Vol. 127, № 5. — P. 585–593.
4. Maron B.J., Maron M.S. Hypertrophic cardiomyopathy // *Lancet.* — 2013. — Vol. 381, № 9862. — P. 242–255.
5. Niiimura H., Patton K.K., McKenna W.J. et al. Sarcomere protein gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy of the elderly // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105, № 4. — P. 446–451.
6. Konno T., Shimizu M., Ino H. et al. A novel missense mutation in the myosin-binding protein C gene is responsible for hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular dysfunction and dilation in elderly patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41, № 5. — P. 781–786.
7. Lai Z.Y., Shih C.M., Chang N.C., Wang T.C. Clinical and morphologic features of hypertrophic cardiomyopathy in elderly patients 85 years or older. // *Jpn Heart J.* — 1999. — Vol. 40, № 2. — P. 155–164.
8. Maron B.J., Casey S.A., Haas T.S., Kitner C.L., Garberich R.F., Lesser J.R. Hypertrophic cardiomyopathy with longevity to 90 years or older // *Am. J. Cardiol.* — 2012. — Vol. 109, № 9. — P. 1341–1347.
9. Erdmann J., Raible J., Maki-Abadi J. et al. Spectrum of clinical phenotypes and gene variants in cardiac myosin-binding protein C mutation carriers with hypertrophic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — Vol. 38, № 2. — P. 322–330.
10. Olivetto I., Ommen S.R., Maron M.S., Cecchi F., Maron B.J. Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 50, № 9. — P. 831–834.
11. Гудкова А.Я., Шляхто Е.В. **Клеточные механизмы гипертрофии миокарда при гипертрофической кардиомиопатии и эссенциальной артериальной гипертензии (обзор литературы и результаты собственных исследований)** // *Артериальная гипертензия.* — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 373–380. / Goodkova A.Ya., Shlyakhto E.V. Cellular mechanisms of myocardial hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy and essential hypertension // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya].* — 2008. — Vol. 14, № 4. — P. 373–380 [Russian].
12. Гудкова А.Я. **Характеристика сердечной недостаточности у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (обзор литературы и результаты собственных исследований)** // *Артериальная гипертензия.* — 2008. — Т. 14, № 2. — С. 39–49. / Goodkova A.Ya. Characteristics of heart failure in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy (review and own results) // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya].* — 2008. — Vol. 14, № 2. — P. 39–49 [Russian].
13. Akshay Desai, Fang J.C. Heart failure with preserved ejection fraction: hypertension, diabetes, obesity/sleep apnea and hypertrophic and infiltrative cardiomyopathy // *Heart Fail. Clin.* — 2008. — Vol. 4, № 1. — P. 87–97.
14. Romano R., Losi M.A., Migliore T. et al. Evaluation of the left ventricular anatomy in hypertrophic cardiomyopathy: comparison between echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging // *Minerva Cardioangiol.* — 2008. — Vol. 56, № 2. — P. 181–187.
15. Mahrholdt H., Wagner A., Judd R.M., Sechtem U., Kim R.J. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26, № 15. — P. 1461–1474.