

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Е.А. Петухова

(Городская больница N 1 г. Братска, главный врач - Большешапов А.В.)

Резюме. В последнее время возрос интерес к кардиомиопатиям, в частности к гипертрофической кардиомиопатии, что связано с улучшением диагностики и появлением новых перспективных методов лечения. В обзоре даны современные представления о данном заболевании.

Кардиомиопатии - заболевания миокарда неизвестной этиологии. Подразделяются на дилатационную, гипертрофическую и рестриктивную [11]. Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) - заболевание миокарда, характеризующееся гипертрофией, в большинстве случаев, ЛЖ (ЛЖ), преимущественно в области межжелудочковой перегородки, при отсутствии видимых причин для ее развития [1].

Первые сведения о заболевании, напоминающем ГКМП, появились в литературе в 1864 г., когда Теуре (1958) впервые детально описал сердца восьми больных, умерших внезапно, и определил, что это семейно наследуемое заболевание [62]. В нашей стране проблемой ГКМП занимались Н.М. Мухарлямов, Н.Р. Палеев, В.С. Моисеев, М.М. Миррахимов, впервые описавший правостороннюю ГКМП у горцев [20]. Одна из первых диссертационных работ по этому заболеванию написана И.Ф. Затушевским.

В течение длительного времени не было единой терминологии для обозначения заболевания. В Европе использовался термин «гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия», в США и в нашей стране - «идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз». В 1983 г. эксперты ВОЗ рекомендовали термин «гипертрофическая кардиомиопатия», который используется в настоящее время [11].

Считается, что гипертрофическая кардиомиопатия распространена повсеместно и не имеет каких-либо особенностей в разных географических широтах [38]. Распространенность ГКМП составляет 1:500 [61], а по некоторым данным даже около 0,2% [56].

Среди больных ГКМП преобладают лица мужского пола. По данным различных авторов, соотношение мужчин и женщин составляет 2:1. Хотя есть мнение, что различий в распространенности заболевания среди мужчин и женщин нет [29]. Возраст больных варьирует от нескольких месяцев до 60 и более лет.

Существуют различные классификации ГКМП, в основу которых положен тот или иной признак. В основе анатомической классификации лежит локализация гипертрофии желудочков. Е.П. Коровина выделяет 4 типа заболевания: 1. Гипертрофия базальных отделов межжелудочковой перегородки (МЖП); 2. Тотальная гипертрофия МЖП; 3. Тотальная гипертрофия МЖП и свободной стенки ЛЖ, в т. ч. и симметричная; 4. Гипертрофия верхушки сердца с распространением на свободную стенку ЛЖ и МЖП [14].

В 1966г. J.F. Goodwin была предложена гемодинамическая классификация (по наличию или отсутствию обструкции путей оттока). Доработана она была E.D. Wigle с соавт. в 1985 г. В соответствии с ней ГКМП подразделяется на: 1. Обструктивную: а) с постоянной обструкцией (в состоянии покоя), б) с латентной обструкцией и 2. Необструктивную [29].

Широко используется классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), в основу которой положена величина градиента давления между выносящим трактом ЛЖ и аортой: стадия 1 - градиент давления не более 25 мм рт. ст., при этом жалоб больные не предъявляют; 2 - не более 36 мм рт. ст., больные отмечают небольшие затруднения дыхания при физической нагрузке; 3 - не более 44 мм рт. ст., наблюдаются более выраженные нарушения гемодинамики, ухудшается самочувствие больных, появляется стенокардия и одышка; 4 - от 45 мм рт. ст. и выше, имеются значительные нарушения гемодинамики [27].

Этиология заболевания окончательно не изучена. Гипертрофическая кардиомиопатия часто носит семейный характер. Частота выявляемого наследственного фактора колеблется от 17 до 60%. Была показана связь обструктивной ГКМП с системой HLA, так как обнаружены HLA-маркеры (B27, DR1, DR4) предрасположенности к обструк-

тивной ГКМП [24]. Однако дальнейшие исследования [67], показали малую вероятность наличия сцепления между HLA-локусом и ГКМП.

Исследования, проведенные в последнее время, выявили ДНК-маркеры ГКМП [51,67]. Методом анализа сцепления был выявлен ген ГКМП, который получил обозначение FHC-1, локализован он в 14q11-12 хромосомном сегменте [53]. В то же время, доказана генетическая гетерогенность заболевания, существование других генов в детерминации ГКМП [49,58]. Патогенетически значимые гены тяжелых α - и β -цепей сердечного миозина локализованы в 14q11.2-13 хромосомном сегменте [64]. При семейной ГКМП выявлено четыре генетических локуса, ответственных за возникновение заболевания и связанных с синтезом тяжелой цепи миозина [52,57,65]. Описано около 70 мутаций этих генов, приводящих к развитию гипертрофической кардиомиопатии [55]. Существуют сообщения о роли мутаций генов - тропонина и тропонина Т, но встречаются они реже [63,65,66].

Наряду с наследственной, существует приобретенная ГКМП в результате перенесенного или текущего миокардита [36], артериальной гипертензии [26], злоупотребления алкоголем, закрытой травмы сердца [22]. Часто ГКМП встречается у спортсменов [4], лиц, занимающихся интенсивным физическим трудом. Известны случаи возникновения ГКМП после лечения иммунодепрессантом такролимусом [47,48]. Описано сочетание ГКМП с рядом заболеваний как приобретенного, так и врожденного характера [25] (синдром Леопард, нейрофиброматоз, атаксией Фридрейха, наследственный сфероцитоз). У больных ГКМП отмечено повышение функции щитовидной железы и снижение функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [41]. Не получено убедительных данных о значимой роли адреналовой системы в развитии ГКМП [23].

Основные патофизиологические механизмы ГКМП, лежащие в основе её клинических проявлений, представляются следующим образом.

Для того чтобы возникла обструкция пути оттока необходимо несколько условий: 1) решающее - анатомическое сужение пути оттока гипертрофированной МЖП; 2) удлинение створок или створки митрального клапана; 3) аномальное расположение и гипертрофия папиллярных мышц [29].

Следующий патофизиологический механизм - диастолическая дисфункция гипертрофированного ЛЖ, при этом наблюдается изменение как пассивного его компонента (уменьшение полости ЛЖ, снижение мышечной растяжимости), так и активного энергетического компонента (желудочковая релаксация) [37,9]. Наполнение ЛЖ нарушено, возможно, из-за неправильной формы полости ЛЖ [6]. Возникающие при этом гиперфункция и гипертрофия левого предсердия долгое время компенсируют недостаточное диастолическое расслабление ригидного миокарда ЛЖ. Ишемия миокарда при ГКМП обусловлена

несоответствием коронарного кровотока массе гипертрофированного миокарда, неполноценностью диастолического расслабления и нарушении утилизации кислорода патологически измененным миокардом [19]. Ишемия миокарда способствует дальнейшему ухудшению диастолического расслабления и податливости ЛЖ и развитию потенциально фатальных желудочковых аритмий.

Сердечная недостаточность развивается на фоне истощения функциональных резервов левого предсердия, когда появляется расширение полости левого предсердия, а затем перегрузка малого круга кровообращения [37].

Макроскопически при этой патологии выявляется отчетливо видимая асимметричная гипертрофия МЖП, непропорциональная остальным отделам гипертрофированного ЛЖ, которая охватывает либо всю перегородку, либо локализуется в базальной ее части. Реже встречается симметричная (концентрическая) гипертрофия ЛЖ другой локализации, в основном, так называемая мезовентрикулярная гипертрофия и изолированная верхушечная гипертрофия. В редких случаях преобладает гипертрофия правого желудочка. Для нее характерна гипертрофия межжелудочковой перегородки, стенки правого желудочка на фоне нормального размера ЛЖ [11, 21]. Для качественной оценки степени гипертрофии вычисляют отношение толщины межжелудочковой перегородки (на расстоянии 1,5 см ниже соединения ее мембранозной и мышечной частей) к толщине задней части ЛЖ. Соотношение более 1,3 указывает на возможный субаортальный стеноз. Другим характерным анатомическим признаком ГКМП являются изменения передней створки митрального клапана, которая утолщена и выпадает в просвет выносящего тракта ЛЖ (полость которого малых размеров), образуя дополнительное препятствие кровотоку [11].

Микроскопическая картина характеризуется нарушением взаимной ориентации мышечных волокон. Кардиомиоциты утрачивают параллельную ориентацию и располагаются хаотично, образуя своего рода завитки. Ядра их уродливой формы, часто окруженные светлой зоной [57], так называемый перинуклеарный нимб (гало), наличие клеточной фиброзной ткани. Интрамиокардиальные сосуды и экстрамиокардиальные коронарные артерии обычно не изменены [37]. Следует подчеркнуть, что при этой патологии отсутствуют строго специфичные изменения миокарда [27].

Гипертрофическая кардиомиопатия отличается значительным полиморфизмом клинической симптоматики, что является причиной трудностей ее диагностики. В 30-40% заболевание протекает бессимптомно [8]. Отмечают ряд клинических синдромов при ГКМП.

Синдром синкопальных состояний: обмороки, предобморочные состояния, головокружения. Возможные их причины: паузы синусовой активности или приступы сино-атриальной блокады

(более 4-5 сек) при брадикардии с частотой сердечных сокращений менее 35-40 уд/мин, начало пароксизмов тахикардии с ЧСС более 180 уд/мин, левожелудочковая обструкция (синдром малого выброса), вазомоторные расстройства, ортостатический синдром.

Синдром кардиалгии: боли в сердце различного характера, от кардиалгий до стенокардитических болей. В основе болевого синдрома лежит раздражение интерорецепторов интенсивно сокращающегося миокарда, а также, в части случаев, ишемия миокарда [1].

Синдром сердечной недостаточности проявляется появлением одышки, связан с нарушением диастолической функции миокарда. По мнению J. Goodwin недостаточность кровообращения при ГКМП развивается при присоединении к диастолической систолической дисфункции [50]. Однако показано, что недостаточность кровообращения обусловлена диастолической дисфункцией [14]. Факторами, способствующими развитию и прогрессированию сердечной недостаточности при ГКМП, являются мерцательная аритмия и инфекционный эндокардит [14]. В ходе естественного течения заболевания возможно присоединение дилатации полостей [38]. Высокая активность лизосомальных ферментов в крови предшествует клиническому ухудшению состояния [28].

Синдром нарушения ритма. Спектр аритмий при ГКМП широк: от фибрилляции и трепетания предсердий, экстрасистолии и парасистолии до нарушений ритма и проводимости. Кроме того, отмечаются синдромы преждевременного возбуждения желудочков и ранней их реполяризации. Наиболее часты желудочковые аритмии: экстрасистолы, пароксизмы тахикардии. Реже встречается мерцательная аритмия. Еще реже - другие наджелудочковые нарушения ритма в виде предсердных экстрасистол, тахикардии. Часто аритмии не ощущаются больными, но потенциально они весьма опасны. Признано, что нарушения ритма возникают либо при активации эктопического очага под влиянием ряда условий (гипоксия, гипокалиемия, растяжение и др.), либо при наличии предосылок для циркуляции волны возбуждения: существование анатомических или функционально разделенных проводящих путей с одновременной их блокадой и активацией [35]. Обнаружение поздних потенциалов желудочков сочетается с повышенным риском желудочковых аритмий высоких градаций по Lowy и синкопе [17,45]. Ряд авторов полагают, что фибрилляция желудочков характерна для поздних стадий ГКМП, протекающих с недостаточностью кровообращения [31].

Иногда единственным проявлением ГКМП может стать внезапная смерть. К категории внезапной смерти относится 50% всех случаев смерти от данного заболевания. В большинстве случаев она наступает во время или непосредственно после физической нагрузки. Существует три возможные причины внезапной смерти при ГКМП:

внезапное повышение градиента давления в области обструкции ЛЖ, повышение сопротивления току крови в левый желудочек, возникновение аритмий, не исключается сочетание этих факторов [31]. Наибольшую опасность из аритмий представляет фибрилляция желудочков. Суправентрикулярная тахикардия тоже может стать причиной смерти больных с ГКМП.

При осмотре у больных с систолическим градиентом на пути оттока наблюдается три характерных физикальных признака: неравномерный толчкообразный пульс, "двойной" верхушечный толчок, систолический шум. Выслушивается систолический шум изгнания, отстающий от 1-го тона, с эпицентром в 4-ом межреберье слева, хотя более слабый шум может быть у основания сердца, но он не проводится на сонные артерии и в подмышечную область. Интенсивность шума зависит от степени наполнения ЛЖ и скорости его наполнения, который резко усиливается при уменьшении полости ЛЖ и повышении сократимости миокарда. За счет переднесистолического движения створки митрального клапана могут неплотно смыкаться и пропускать струю крови в левое предсердие. При этом появляется 2-ой систолический шум - шум митральной регургитации, который наслаивается на шум выброса, но он проводится в подмышечную впадину. Часто встречается также 4-ый тон, связанный с усилением систолы левого предсердия, 3-ий тон выслушивается и регистрируется сравнительно редко [27]. Для ГКМП не характерно существенное увеличение границ сердца.

Н.Р. Палеевым, М.А. Гуревич, В.А. Одинцовой выделены следующие клинические варианты ГКМП: 1) малосимптомный, 2) вегетодистонический, 3) инфарктоподобный, 4) кардиалгический, 5) аритмический, 6) декомпенсационный, 7) псевдоклапанный, 8) молниеносный, 9) смешанный [6].

При малосимптомном варианте ГКМП у больных обычно отсутствуют активные жалобы. При этом может случайно быть обнаружен шум в сердце или изменения ЭКГ. На ЭКГ выявляются признаки гипертрофии ЛЖ с изменениями в его миокарде. На Эхо-КГ типичная симптоматика ГКМП. Лечение таких больных обычно не проводится, т. к. применяемые препараты влияют на клиническую симптоматику, но не на течение и прогноз заболевания [6].

Вегетодистонический вариант отличается обилием и полиморфизмом жалоб. Это боли в сердце различного характера, но не стенокардитического, сердцебиения, слабость, утомляемость. Нередко возникают головокружения, обморочные состояния, особенно при физической нагрузке, резкой перемене положения тела. Отмечается неустойчивость артериального давления: перепады от низких (90/60 мм рт. ст.) до повышенных (160/100 мм рт. ст.) показателей. При осмотре заметного увеличения границ сердца не обнаруживается, тоны сердца ритмичны, систолический шум на верхушке неинтенсив-

ный. На ЭКГ симптомы гипертрофии ЛЖ и наличие внутрижелудочковых блокад. По данным Эхо-КГ выраженная гипертрофия МЖП, уменьшение полости ЛЖ (как конечного систолического, так и конечного диастолического размеров), прогиб створок митрального клапана в сторону МЖП [6].

Инфарктоподобный вариант характеризуется наличием выраженного болевого синдрома в сердце стенокардитического характера. При осмотре у больных выявляют увеличение на 2-3 см размеров сердца, чаще влево, систолический шум на верхушке и по левому краю грудины. Рентгенологическая картина соответствует гипертрофии ЛЖ, реже отмечается увеличение всех отделов сердца. Основным критерием этой формы заболевания является наличие патологического зубца Q в отведениях 1, aVL, V₃-V₆, вследствие гипертрофии МЖП. Отсутствует корреляция между выраженностью болевого синдрома и очаговыми изменениями ЭКГ, нет закономерностей эволюции патологических признаков ЭКГ. В анамнезе больных нет указаний на интенсивный болевой приступ в сердце или ангинозный статус. Часто выявляется наследственная отягощенность: семейные случаи внезапной смерти близких родственников в молодом возрасте. При Эхо-КГ выявляются типичные симптомы субаортального стеноза или диффузной гипертрофии желудочков. При коронарной ангиографии отсутствуют изменения, характерные для ИБС.

При кардиальгическом варианте ГКМП на первый план выступают интенсивные боли за грудиной, вплоть до ангинозного статуса. Боли сопровождаются снижением артериального давления, бледностью, холодным потом, длятся в течение нескольких часов, не купируются нитратами, β-адреноблокаторами, антагонистами кальция, требуют применения анальгетиков и препаратов типа фентанила, дроперидола, наркотиков. Кроме того, отмечаются нарушения ритма, учащенное сердцебиение, синкопальные состояния. На ЭКГ очаговые изменения в виде инверсии зубца Т в правых или левых грудных отведениях, а также в периферических отведениях, отсутствие корреляции между интенсивностью болей и периодичностью изменений ЭКГ, отрицательные фармакологические пробы (с хлоридом калия, обзиданом, нитроглицерином). При Эхо-КГ устанавливается массивная гипертрофия МЖП (от 2,0 см до 3,2 см), уменьшение полости ЛЖ, патология передней створки митрального клапана [6].

Аритмический вариант - в клинике преобладают нарушения ритма. Часто больные не ощущают аритмию, преобладают жалобы на головокружение, одышку при нагрузке, обморочные состояния. Рентгенография указывает на гипертрофию желудочков (чаще левого), левого предсердия, могут определяться признаки венозного застоя в легких. На Эхо-КГ обнаруживается типичная для ГКМП симптоматика [6].

При декомпенсационном варианте заболевания начинается с приступов острой левожелудоч-

ковой недостаточности, в дальнейшем протекает с симптомами застойной недостаточности кровообращения, чаще по малому кругу, но может быть и тотальная декомпенсация. Не характерны кардиалгии, систолический шум обычно локализуется на верхушке. На ЭКГ выявляется гипертрофия ЛЖ, перегрузка предсердий, особенно левого, тахикардия, изменения сегмента ST, внутрижелудочковые блокады. При Эхо-КГ отмечается гипертрофия миокарда МЖП и задней стенки ЛЖ, гипокинезия миокарда. Увеличение размеров сердца, выраженный застой в легких при рентгенографии подтверждают ГКМП [6].

Псевдоклапанный вариант проявляется многолетним анамнезом. С детства у больных диагностируется порок сердца (врожденный, ревматический), отмечаются боли в сердце, одышка, перебои. Характерны для этого варианта интенсивные шумы с локализацией над всеми точками аускультации, но чаще над аортой и в точке Боткина. Данные ФКГ, Эхо-КГ позволяют отвергнуть клапанное поражение сердца. На УЗИ сердца определяется гипертрофия МЖП, уменьшение полости ЛЖ [6].

Молниеносный вариант - это внезапная смерть в первые 6 часов клинической манифестации заболевания. Факторами риска внезапной смерти считается молодой возраст в момент установления диагноза, семейный анамнез, отягощенный случаями внезапной смерти. Электрокардиографическими предшественниками внезапной смерти можно считать выявляемые при длительной регистрации эпизоды желудочковой тахикардии и желудочковые экстрасистолы высоких градаций [6].

Смешанный вариант характеризуется полиморфизмом клиники без преобладания того или иного синдрома.

Е.П. Коровиной и В.С. Моисеевым показано, что наиболее тяжелое течение заболевания характерно для гипертрофии базальных отделов МЖП (так называемый идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз). При тотальной гипертрофии МЖП, а также при распространении на свободную стенку ЛЖ заболевание протекает в более легкой форме. Ранние проявления - систолический шум на верхушке сердца. При гипертрофии верхушки сердца заболевание часто протекает бессимптомно, лишь при случайно выполненной ЭКГ выявляются отрицательные зубцы Т, чаще в левых грудных отведениях [13].

На сфигмограмме у больных ГКМП с обструкцией выносящего тракта ЛЖ - двугорбая (дикро- тическая) кривая с быстрым подъемом.

Типичной ЭКГ картины не существует, но описаны признаки, которые могут навести на мысль о ГКМП. Обычно определяется синусовый ритм, реже выявляется мерцательная аритмия. Положение электрической оси сердца обычно нормальное. Возможна гипертрофия предсердий с формированием P-mitrale, реже - развитие

R-pulmonale (высокие заостренные зубцы R в отведениях 2, 3, aVF, V_1 - V_2).

Изменения желудочкового комплекса разнообразны, в основном отмечаются признаки гипертрофии ЛЖ и появление зубца Q или комплекса QS [29,33,43,46].

Всем больным с ГКМП показано проведение суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, т.к. нарушения ритма у них часто протекают без субъективных симптомов и могут привести к синкопальным состояниям и внезапной смерти. При этом частота выявления опасных аритмий довольно высока. По данным Н.М. Мухарлямова [27] в 84,1% случаев регистрировалась наджелудочковая экстрасистолия, в 65,1% -желудочковая экстрасистолия, в 31,8% - спаренные желудочковые экстрасистолы, в 14,3% - пароксизмы желудочковой тахикардии.

Характерных рентгенологических признаков ГКМП нет. Выявляют увеличение преимущественно левых отделов сердца. Иногда значительного увеличения размеров сердца не происходит. При массивной гипертрофии свободной стенки ЛЖ может определяться выбухание левой границы сердца в переднезадней проекции. Кроме того, часто обнаруживается некоторая степень увеличения левого предсердия [27].

Большую диагностическую ценность представляет Эхо-КГ исследование. Основные Эхо-КГ признаки ГКМП: гипертрофия миокарда чаще всего в области МЖП при отношении диастолической ее толщины к диастолической толщине задней стенки ЛЖ более 1,3 [15,27,30] (по мнению других, отношение ТМЖП/ТЗСЛЖ должно быть более или равным 1,5 [29]); переднесистолическое движение передней створки митрального клапана. Дополнительные признаки ГКМП: уменьшение амплитуды движения МЖП, систолическое прикрытие аортального клапана, снижение скорости раннего диастолического прикрытия передней створки митрального клапана, уменьшение полости ЛЖ, гиперкинезия задней стенки ЛЖ, увеличение левого предсердия.

Двумерная Эхо-КГ дает больше диагностических признаков и имеет существенное преимущество, выявляя массивную гипертрофию желудочков, часто асимметричную в области перегородки.

Вентрикулография выявляет характерные изменения: уменьшение конечного систолического и конечного диастолического размеров желудочков, обычно левого. Полость ЛЖ во время систолы имитирует иногда полную облитерацию апикальной части ЛЖ. Наблюдается выбухание гипертрофированной МЖП в выносящий тракт левого (реже правого) желудочка. В некоторых случаях создается впечатление, что в систолу ЛЖ состоит их двух камер, одна выше, другая ниже места обструкции (симптом «песочных часов»). Определяются также выраженная гипертрофия сосочковых мышц и слабая степень митральной регургитации. При катетеризации сердца можно измерить внутрижелудочковый градиент дав-

ления в зоне обструкции. Градиент давления менее 10 мм рт. ст. не рассматривается как признак обструкции, он формируется за счет ускорения кровотока в ранней фазе систолы [29].

Радионуклидные исследования - вентрикулография с технецием, скintiграфия миокарда с таллием, проводимые в покое, не специфичны для ГКМП. При сочетании с нагрузочными тестами можно оценить состояние кардиодинамики и сократительный резерв миокарда у больных с ГКМП. При этом оценивается общая фракция выброса, ударный объем, конечный систолический и конечный диастолический объемы, среднюю нормализованную скорость изгнания, среднюю нормализованную скорость укорочения круговых волокон миокарда, максимальную скорость изгнания и время ее достижения. Сократительная способность миокарда ЛЖ у больных ГКМП склонна к усилению. При проведении пробы с дозированной физической нагрузкой наблюдаются три типа реакции: 1) положительный инотропный эффект; 2) отрицательный инотропный эффект; 3) промежуточный вариант (отклонение основных параметров не более 25% от исходного уровня). Положительный инотропный эффект свидетельствует о достаточно сохраненном резерве миокарда, отрицательный - о снижении сократительного резерва миокарда ЛЖ [44].

Магнитно-резонансная томография в настоящее время является наиболее точным и объективным методом выявления и оценки гипертрофии миокарда. Она позволяет оценить размеры камер сердца, степень и локализацию гипертрофии миокарда [34]. При проведении МРТ сердца в кино-режиме можно оценить наличие и выраженность обструкции выносящего тракта, митральной регургитации [3]. В практической деятельности использование МРТ сердца при ГКМП, в основном, ограничивается сложными для диагностики случаями.

Биопсия эндомикарда является одним из важных инвазивных методов диагностики ГКМП. Диагноз считается подтвержденным, если имеются: а) короткие волокна, прерываемые соединительной тканью; б) крупные уродливые ядра; в) фиброз; г) дегенерирующая мышца с исчезновением миофибрилл; д) хаотичное расположение мышечных волокон с завихрениями. Выраженность перечисленных признаков оценивается в баллах от 0 до 3, максимальная сумма 15 баллов принимается за 100%. Диагностическая ценность исследования возрастает при сопоставлении данных гистологического, гистохимического и электронно-микроскопического исследований. Опасность биопсии эндомикарда невелика, она редко осложняется гемоперикардом и эмболией. Применение метода определяется трудностями дифференциальной диагностики, возможностью перспективного использования хирургических вмешательств [11].

Таким образом, диагностика ГКМП основывается на данных анамнеза о наличии семейных случаев заболевания, жалобах на боли в сердце,

слабость, одышку, обморочные состояния, особенно при физической нагрузке, на выявлении умеренной кардиомегалии, систолического шума над верхушкой или у левого края грудины в 3-4 межреберье, ЭКГ-признаков гипертрофии ЛЖ и предсердий, специфических признаков, полученных при Эхо-КГ. В сомнительных случаях используется магнитно-резонансная томография, вентрикулография, биопсия миокарда.

ГКМП следует дифференцировать с клапанным стенозом устья аорты, ИБС, дискретным субаортальным стенозом. Для больных с клапанным стенозом аорты характерны стенокардитические боли, с локализацией за грудиной и хорошим эффектом после приема нитроглицерина. Реже бывают головокружения и синкопе, не характерно появление сердечбиений. Не характерны случаи семейного заболевания и внезапной смерти. При стенозе устья аорты систолический шум - максимум его во 2-ом межреберье справа, он проводится на крупные сосуды, интенсивность шума уменьшается при ортостатических пробах. Пульс у больных со стенозом малый и медленный. На ЭКГ не характерны признаки гипертрофии предсердий, не бывает изменений в виде патологического зубца Q. Основной метод, позволяющий дифференцировать ГКМП и клапанный стеноз - Эхо-КГ, при этом выявляется уменьшение систолического расхождения створок клапана аорты, утолщение и уплотнение створок клапана и стенок аорты, увеличение толщины стенок ЛЖ. При стенозе аорты быстрее развивается сердечная недостаточность [27].

Дифференцировать ГКМП и ИБС приходится у больных в возрасте старше 40 лет, страдающих приступами стенокардии. При ИБС не обнаруживается систолический шум изгнания, редко возникает шум митральной регургитации (поражение сосочковых мышц, дилатация ЛЖ) на верхушке сердца, проводящийся в подмышечную область. Основная роль также принадлежит Эхо-КГ: при ИБС могут обнаруживаться зоны гипо- а- и дискинеза, признаки систолической дисфункции (уменьшение ФВ, увеличение КСР и КДР). В особо трудных случаях используются инвазивные методы исследования (коронарография и вентрикулография).

Дискретный субаортальный стеноз (врожденная аномалия выносящего тракта ЛЖ) и ГКМП имеют много общих черт. Наиболее важным методом дифференциальной диагностики является Эхо-КГ. При этом не всегда удается выявить субаортально расположенную мембрану или фиброзно-мышечное кольцо. Существенным признаком является раннее систолическое прикрытие створок клапана аорты. При этом не выявляются никаких признаков ГКМП (асимметричная гипертрофия МЖП, переднесистолическое движение створки митрального клапана и т. д.). В особо сложных случаях используется ангиокардиография и зондирование полостей сердца [27].

К общим лечебным мероприятиям относится запрещение занятий спортом и ограничение значительных физических нагрузок.

Медикаментозная терапия направлена на нормализацию систолической и диастолической функций ЛЖ и подавление аритмии. Основу медикаментозной терапии составляют β -адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов, традиционные антиаритмические препараты 1-2 классов, кордарон. β -адреноблокаторы оказывают хороший симптоматический эффект в отношении стенокардии, одышки и сердцебиения. Они предотвращают возникновение или повышение субаортального градиента давления при физическом и эмоциональном перенапряжении у больных с латентной и лабильной обструкцией. В некоторых случаях они могут улучшать наполнение ЛЖ за счет уменьшения частоты сердечных сокращений и предупреждения ишемии миокарда. Но симптоматическое улучшение не сопровождается, однако, регрессией гипертрофии ЛЖ и улучшением выживаемости больных [1]. Предпочтение отдается β -блокаторам без внутренней симпатомиметической активности. Наибольший опыт накоплен по применению пропранолола (обзидан, анаприлин) [2,12]. Его назначают, начиная с 20 мг 3-4 раза в день, с постепенным увеличением дозы под контролем пульса и артериального давления до максимально переносимой, в большинстве случаев 120-240 мг/сут. Следует стремиться к применению возможно более высоких доз препарата, т. к. отсутствие эффекта терапии β -блокаторами, вероятно, связано с недостаточной дозировкой [2,12].

Среди блокаторов кальциевых каналов препаратом выбора является верапамил, благодаря наибольшей выраженности отрицательного инотропного действия. Он обеспечивает симптоматический эффект, в т. ч. при рефрактерности к β -блокаторам, что обусловлено способностью уменьшать ишемию миокарда, в т. ч. безболевою, и улучшать его диастолическое расслабление и податливость ЛЖ. Одновременно верапамил снижает периферическое сосудистое сопротивление вследствие вазодилататорного действия. У некоторых больных со склонностью к системной гипотензии при уменьшении постнагрузки градиент давления может резко возрастать, что может привести к развитию отека легких, кардиогенного шока и даже внезапной смерти. Поэтому важно соблюдение осторожности при начале лечения верапамилом этой категории больных. Назначение следует начинать в условиях стационара с малых доз 20-40 мг 3 раза в день с постепенным повышением при хорошей переносимости до снижения ЧСС в покое до 50-60 в минуту. Клинический эффект наступает обычно при дозе не менее 240 мг в сутки. С учетом благоприятного влияния на диастолическую функцию и величину градиента давления в ЛЖ, а также способности увеличивать выживаемость больных ГКМП целесообразно его профилактическое на-

значение при асимптоматичном варианте ГКМП высокого риска [1].

Ввиду повышенного риска тяжелых осложнений и отсутствия убедительных доказательств эффективности, применение нифедипина при ГКМП продолжает оставаться экспериментальной терапией и не рекомендуется для широкой клинической практики [1].

Для лечения угрожающих жизни и симптоматических эктопических желудочковых и суправентрикулярных аритмий эффективны антиаритмические препараты IA группы. Среди них препаратом выбора является дизопирамид (ритмилен), который благодаря отрицательному инотропному эффекту также значительно уменьшает градиент давления в покое. Дизопирамид назначается в дозе 150 - 200 мг 3-4 раза в день. При признаках систолической сердечной недостаточности его применение нежелательно из-за снижения сердечного выброса и усиления систолической дисфункции. Ограниченный опыт применения не позволяет судить о его влиянии на прогноз [1].

Наиболее эффективным средством лечения и профилактики аритмий при ГКМП является амиодарон (кордарон), доказана его способность предотвращать внезапную смерть у таких больных. Лечение начинают с насыщающих доз (600-1200 мг/сут) в течение 3-7 дней с постепенным, по мере уменьшения ЧСС, снижением до поддерживающей (200 мг/сут и менее).

Для купирования пароксизмов мерцательной аритмии можно использовать также β -блокаторы, верапамил и дигоксин, при неэффективности - электроимпульсная терапия. При постоянной форме мерцательной аритмии для контроля ЧСС применяют пропранолол или верапамил в сочетании с дигоксином. Это единственный случай, когда при обструктивной ГКМП можно назначать сердечные гликозиды, не боясь повышения градиента давления. Сразу же после развития мерцательной аритмии необходимо начинать терапию гепарином с переходом на непрямые антикоагулянты, которые при постоянной форме мерцания предсердий принимают неопределенно долго [1].

Симптоматические брадиаритмии, в том числе синдром слабости синусового узла и выраженная синусовая брадикардия при приеме β -блокаторов требуют имплантации постоянного электрокардиостимулятора. Методом выбора является последовательная двухкамерная электрокардиостимуляция, которая обеспечивает сохранение систолы предсердий и предсердной надбавки [18].

При венозном застое в легких показано лечение β -блокаторами или антагонистами кальция с осторожным применением салуретиков. Периферических вазодилататоров и сердечных гликозидов следует избегать.

Есть сообщения о возможности длительного применения при ГКМП ингибитора ангиотен-

зинпревращающего фермента каптоприла с целью уменьшения гипертрофии [23].

При отсутствии эффекта от медикаментозной терапии больным 3-4-го ФК NYHA с выраженной асимметричной гипертрофией МЖП и градиентом давления в покое 50 мм рт. ст. и более показано хирургическое лечение. Проводится чредаортальная мизэктомия (иссечение отдельных участков МЖП) или миотомия (рассечение МЖП). Операция обеспечивает хороший эффект с полным устранением или уменьшением градиента давления. Показано улучшение 10-летней выживаемости оперированных по сравнению с лечившимися медикаментозно. Улучшить отдаленные результаты позволяет длительная терапия верапамилом. Так же может проводиться мизэктомия в сочетании с реконструкцией подклапанного аппарата митрального клапана путем частичного иссечения и восстановления подвижности сосочковых мышц. [60].

В случаях обструктивной ГКМП, когда операция показана, но мизэктомия затруднена, выполняют протезирование митрального клапана низкопрофильным протезом. Устраняется контакт створок МК с МЖП во время систолы, что предупреждает образование обструкции и градиента давления.

В последние годы в качестве альтернативы хирургическому лечению предлагается последовательная двухкамерная электрокардиостимуляция [8,18] из правого предсердия и верхушки правого желудочка. Изменение последовательности распространения возбуждения и сокращения желудочков с верхушки, а затем МЖП приводит к уменьшению градиента давления и расширению выносящего тракта ЛЖ. Это способствует также запаздыванию переднесистолического движения створки митрального клапана и уменьшению его амплитуды. Хотя первоначальные наблюдения были весьма обнадеживающими, более поздние исследования показали, что эффект и снижение градиента давления (около 25%) относительно невелики. Не удалось обнаружить существенного влияния на частоту внезапной смерти [7,18,39].

Рекомендуют выделять три диспансерные группы больных ГКМП [5]

1-я группа - близкие родственники больных (родители, сестры, братья, дети). При обнаружении ГКМП родственников ставят на диспансерный учет, при отсутствии ГКМП ежегодное обследование проводится только детям до достижения 16-18 лет. Лица с выраженной гипертрофией ЛЖ без четких критериев ГКМП обследуются один раз в год, при исключении ГКМП их снимают с диспансерного учета.

2-я группа - больные с подтвержденным диагнозом ГКМП с умеренными по тяжести проявлениями заболевания. В эту группу входят больные с изолированной гипертрофией МЖП, верхушечной формой, гипертрофией МЖП и прилегающих отделов левого (редко правого) желудочка. Показаны наблюдение и обследование (при

показаниях стационарное) не реже 3 раз в год. С лечебной целью используют антагонисты кальция и β -блокаторы. Курсы лечения 2-3 мес., их можно повторять дважды в год. Больным противопоказаны физические нагрузки. Обычно больные имеют 3 группу инвалидности.

3-я группа — больные с выраженными клинико-инструментальными признаками ГКМП. Характеризуются большой протяженностью и выраженностью гипертрофии миокарда; изменены все Эхо-КГ показатели. Систолический градиент давления в покое 50-100 мм рт. ст. Появляются признаки сердечной недостаточности 2-3 ФК, снижается фракция выброса. Кроме обычной терапии показаны диуретики, антикоагулянты, дезагреганты. В ряде случаев невозможно обойтись без нитратов и сердечных гликозидов. Больные этой группы подлежат наблюдению и обследованию (часто стационарному) не реже 6 раз в год (каждые 2 мес.). Они являются инвалидами 2-ой и даже 1-ой группы.

Литература

- Амосова Е.Н. // Лекувания та Диагностика. - 1997. - N 4. - С. 42-49.
- Анохин В.Н., Сторожаков Г.И., Кисляк О.А. // Вестник АМН СССР. - 1984. - N 2. - С. 47-51.
- Беленков Ю.Н., Синицын В.Е., Стукалова К.С. и др. // Тер. архив. - 1995. - № 4. - С. 27-30.
- Гитель И.В., Марков А.Н. // Кардиология. - 1993. - № 7. - С. 27-30.
- Гуревич М.А., Янковская М.О., Мравян С.Р. и др. // Росс. мед. журн. - 1996. - N 3. - С. 23-30.
- Гусаров Г.В., Морозкин В.С. // Кардиология. - 1995. № 6. - С. 58-60.
- Гусаров Г.В., Морозкин В.С., Хирманов В.Н. // Там же. - 1997. - № 8. - С. 41-43.
- Гуревич М.А., Янковская М.О. // Клини. медицина. - 1992. - N 9-10. - С. 19-25.
- Зверев О.Г., Цырлин В.А., Морозкин В.С. и др. // Кардиология. - 1998. - № 5. - С. 54-57.
- Катышкина Н.И., Овчинников П.А. // Там же. - 1992. - № 5. - С. 8-10.
- Кардиомиопатии: доклад комитета экспертов ВОЗ. - Всемирная организация здравоохранения, Женева, 1990.
- Кисляк О.А., Сторожаков Г.И. // Кардиология. - 1984. - № 8. - С. 27-30.
- Коровина Е.П., Моисеев В.С. // Там же. - 1997. - N 11. - С. 31-35.
- Коровина Е.П., Моисеев В.С. // Тер. архив. - 1989. - N 4. - С. 48-51.
- Корытников К.И. // Кардиология. - 1984. - № 8. - С. 23-27.
- Крылов А.А., Лыткин Ю.М. // Тер. архив. - 1989. - N 9. - С. 20-24.
- Легконогов А.В. // Там же. - 1998. - № 4. - С. 20-23.
- Мазур Н.А., Жданов А.М., Чигинева В.В. и др. // Кардиология. - 1997. - № 8. - С. 36-40.
- Маколкин В.И., Сыркин А.А., Капелиович М.Р. и др. // Там же. - 1984. - № 8. - С. 12-17.
- Миррахимов М.М., Молдоташева И.К., Тененбаум А.М. // Тер. архив. - 1985. - № 4. - С. 48-52.
- Миррахимов М.М., Руденко Р.И., Мейманолиев Т.С. // Там же. - 1988. - № 7. - С. 20-24.
- Моисеев В.С. // Кардиология. - 1996. - № 8. - С. 74-85.
- Моисеев В.С. // Тер. архив. - 1985. - № 4. - С. 52-56.
- Моисеев В.С., Полянская И.С., Яздовский В.В. и др. // Там же. - 1987. - N 8. - С. 82-85.
- Морова И.А., Шуголь С.А., Стефаненко Г.Н. и др. // Клини. медицина. - 1991. - № 2. - С. 94-95.
- Мухарлямов Н.М. // Кардиология. - 1984. - № 8. - С. 3-12.
- Мухарлямов Н.М. Кардиомиопатии. - М., 1990.
- Николаев Ю.А., Маянская Н.Н., Шурая А.М. и др. // Кардиология. - 1993. - № 7. - С. 23-26.
- Новикова Т.Н., Мыслицкая Г.В. Гипертрофическая кардиомиопатия (клиника, диагностика, лечение). - Л., 1990.
- Оводова Н.Ф., Голосовская М.А. // Кардиология. - 1984. - № 8. - С. 20-23.
- Палеев Н.Р., Янковская М.О., Мравян С.Р. // Там же. - 1992. - № 2. - С. 101-103.
- Розенберг В.Д. // Клини. медицина. - 1989. - № 8. - С. 21-25.
- Рябыкина Г.В., Яворская Н.В., Сергакова Л.М. и др. // Тер. архив. - 1989. - № 4. - С. 54-58.
- Синицын В.С., Беленков Ю.И., Мухарлямов Н.М. и др. // Там же. - 1989. - N 4. - С. 51-54.
- Сторожаков Г.И., Селиванова А.И., Кисляк О.А. // Там же. - 1988. - № 8. - С. 137-141.
- Сумароков А.В., Попов В.Г., Аксекова Г.А. и др. // Там же. - 1982. - N 11. - С. 81-84.
- Тарасов С.Д., Шварцман А.Н., Макарова О.В. и др. // Там же. - 1992. - № 9. - С. 86-87.
- Хаджир Валид. Особенности кардиомиопатий в Дубаи по сравнению с Москвой и некоторые особенности диагностики и лечения. - М., 1991.
- Шапошник Н.И., Шапошник О.Д. // Там же. - 1992. - № 11. - С. 125-126.
- Шатилина Л.В., Михайлова И.А., Федоров В.В. и др. // Кардиология. - 1996. - N 5. - С. 55-58.
- Шипилова Т.А., Удрас А., Лаане П. и др. // Там же. - 1996. - N 1. - С. 42-46.
- Яковлев Г.М., Медведев В.М., Яковлев В.А. и др. // Там же. - 1989. - № 9. - С. 59-63.
- Яновский Г.В., Стаднюк Л.А., Ковтун Л.И. // Врач. дело. - 1990. - № 3. - С. 60-62.
- Яновский Г.В., Строганова Н.П., Высоцкая З.М. и др. // Тер. архив. - 1992. - N 9. - С. 75-78.
- Яновский Г.В., Строганова Н.П., Высоцкая З.М. и др. // Там же. - 1993. - № 7. - С. 19-22.
- Яновский Г.В., Яновский А.Д., Соловьян А.Н. и др. // Кардиология. - 1992. - N 5. - С. 11-12.
- Atkison P. et al. Hypertrophic cardiomyopathy associ-

- ated with tacrolimus in paediatric transplant patients// Lancet.- 1995;345:894-896.
48. Brand M., Brus F., Natazuca T., Dhawan A. Immunosuppressive drugs and hypertrophic cardiomyopathy//Ibid.- 1995;345:1644.
 49. Feraro M. et al. Cosegregation of hypertrophic cardiomyopathy and a fragile site of chromosome 16 in large Italian family// J Med Genet.- 1990;27:363-366.
 50. Goodwin J., Olsen E. Cardiomyopathies. Realisations and Expectations. Berlin.-Springer-Verlag, 1993.
 51. Haugland H. et al. Hypertrophic cardiomyopathy in three generations of large Norwegian family// Br Heart J.-1986;55:168-175.
 52. Heitmancik J.F., Brink P.A., Towbin J. et al. Localization of the gene familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q-1 in disease US population// Circulation.- 1991; 83:1592-1597.
 53. Jarcho J., McKenna W. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q-1// N Engl J Med.-1989;321:1372-1378.
 54. Maron B.J., Roberts W.C.//Circulation.-1989.-Vol.65.-P.252-257.
 55. Maron B.J.//Lancet.- 1997;350:9071:127-133.
 56. Maron B.J., Gardin J.M., Flack J.M. et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults// Circulation.- 1995;92:785-9.
 57. Matsuoka R. et al. Human cardiac myosin heavy chain gene mapped within chromosomal region 14q 11.2-q13 //Am J Med Genet.- 1989;32:279-284.
 58. Nishi H. et al. Localisation of the gene for hypertrophic cardiomyopathy of chromosome 18q //Circulation.- 1989;80:457.
 59. Saez L. et al. Human cardiac myosin heavy chain genes and lineage in the genome// Nucl acids Res.- 1987;15:5443-5449.
 60. Schoendube F.A., Klues H.G., Reith S. et al. Long-time clinical and echocardiographic follow-up after surgical correction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with extended myectomy and reconstruction of subvalvular mitral apparatus //Circulation.- 1995; 92[suppl]: -122-7.
 61. Spirito P., Seidman C.E., McKenna W. J. et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy//New Engl J Med.- 1997;336:775-785.
 62. Teure R.D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults// Br Heart J.-1958;20:1-10.
 63. Thierfelder L., Watkins H., MacRae C. et al. A-tropomyosin and cardiac troponin T mutations causing familial hypertrophic cardiomyopathy // I Am Coll Cardiol.- 1995;Special issue:26A.
 64. Watkins H. et al. The Molecular Genetics of Familial hypertrophic cardiomyopathy// Cardiomyopathies.- 1993;289-305.
 65. Watkins H., McKenna W. The role of mutations in tropomyosin and cardiac troponin T in familial hypertrophic cardiomyopathy // Eur heart J.-1995;16:105.
 66. Watkins H., McKenna W., Thierfelder L. et al. Mutations in the genes for cardiac troponin and tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy// New Engl J Med.- 1995;332:1058-1064.
 67. Zekulka A. et al. Human Lymphocyte antigens in hypertrophic cardiomyopathy // Int J Card.- 1986;12:193-202.

© КУЛИНСКИЙ В.И., КОЛЕСНИЧЕНКО Л.С. - 1999
УДК 616.22

ДЕЛЕНИЕ И РЕГЕНЕРАЦИЯ НЕЙРОНОВ ВЗРОСЛОГО МОЗГА

В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко

(Кафедры биохимии и бионеорганической и биоорганической химии Иркутского государственного медицинского университета)

Резюме. Открыты регенерация аксонов и присутствие нервных стволовых клеток (НСК) во взрослом головном и спинном мозге (включая головной мозг человека). При стимуляции НСК могут дифференцироваться в нейроны, астроциты и олигодендроциты. Общественно-биологическое значение этих открытий очень велико. Кроме того, они могли бы привести к более успешному лечению нейротравм и нейродегенеративных заболеваний.

На протяжении десятков лет догма о невозможности деления и регенерации нейронов в головном и спинном мозге была общепринятой и непреложной. Первые факты против нее появились в 1994-97 гг., когда было достигнуто приживление в ЦНС микротрансплантатов периферической нервной ткани и сенсорных нейронов дорзального корешкового ганглия с ростом их аксонов [4, 5] и обнаружена регенерация аксонов поврежденного кортикоспинального тракта и полностью рассеченного спинного мозга [5]. Эти результаты были получены благодаря использо-

ванию факторов роста (ФР, GF) клеток - кислого ФР фибробластов (aFGF) и нейротрофина 3 (NT3), применению антител против ингибирующих молекул из поверхности олигодендроцитов и ограничению развития глиального рубца.

В октябре 1998 г. в головном мозге человека обнаружены нервныe стволовые клетки (НСК): клетки из головного мозга абортрованного плода человека дифференцировались в нейроны и два вида глии (астроциты и олигодендроциты) при культивировании *in vitro* и при пересадке в развивающийся головной мозг мыши. Делящие-