

Современные методы обследования больных гипертрофической кардиомиопатией

О.С. Грознова, И.В. Леонтьева, А.В. Полякова

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Current examination methods in patients with hypertrophic cardiomyopathy

O.S. Groznova, I.V. Leontyeva, A.V. Polyakova

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Высокая частота встречаемости гипертрофии миокарда ставит перед практическими врачами задачу дифференциального диагноза и раннего выявления среди пациентов с гипертрофией миокарда больных гипертрофической кардиомиопатией для определения тактики ведения, предотвращения жизнеугрожающих состояний и улучшения прогноза. В статье освещены современные подходы к диагностике гипертрофических кардиомиопатий. представлены молекулярно-генетические исследования; 3D эхокардиография, позволяющая точно измерить объемные показатели камер сердца; спекл-трекинг и оценка деформации левого предсердия и левого желудочка как диагностические и прогностические критерии течения гипертрофической кардиомиопатии; МРТ сердца с определением объемных показателей, массы миокарда и трабекулярности левого желудочка; биохимические маркеры перегрузки предсердий (мозговые натрийуретические пептиды В-типа) и ишемии миокарда (тропонин-Т); а также электрокардиографические методы исследования.

Ключевые слова: дети, гипертрофия миокарда, гипертрофическая кардиомиопатия, диагностика, 3D эхокардиография, спекл-трекинг (speckle tracking), деформация (strain) предсердия и желудочка, диссинхрония (dyssynchrony), МРТ сердца, мозговой натрийуретический пептид, тропонин-Т.

The high incidence of myocardial hypertrophy poses practitioners a problem in the differential diagnosis and early detection of patients with hypertrophic cardiomyopathy among those with myocardial hypertrophy in order to define treatment policy, to prevent life-threatening conditions, and to improve prognosis. The paper presents current approaches to diagnosing hypertrophic cardiomyopathies and molecular genetic studies; 3D echocardiography that allows the accurate measurement of the volume parameters of cardiac chambers; speckle tracking and assessment of left atrial and left ventricular strain as diagnostic and prognostic criteria for the course of hypertrophic cardiomyopathy; cardiac MRI and determination of the volume parameters, myocardial mass, and trabecular pattern of the left ventricle; biochemical parameters of atrial overload (B-type or brain natriuretic peptides) and myocardial ischemia (troponin T), as well as electrocardiographic studies.

Key words: children, myocardial hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy, diagnosis, 3D echocardiography, speckle tracking, atrial and ventricular strain, dyssynchrony, cardiac MRI, brain natriuretic peptides, troponin T.

Гипертрофическая кардиомиопатия является тяжелым инвалидизирующим заболеванием и имеет неблагоприятный для жизни прогноз. Подавляющее большинство гипертрофических кардиомиопатий имеют генетическую этиологию — это самая часто встречающаяся наследственная кардиомиопатия [1]. Развиваясь в детском возрасте, гипертрофическая кардиомиопатия и сопутствующие ей сердечно-сосудистые нарушения длительное время протекают субклинически и часто приводят к летальному исходу у больных в молодом возрасте. Нередко первым и единственным проявлением гипертрофической кардиомиопатии является внезапная сердечная смерть. Согласно Концепции развития здравоохра-

нения Российской Федерации до 2020 г., вторичная профилактика кардиомиопатий как тяжелых неинфекционных заболеваний и их возможно более раннее обнаружение являются одним из приоритетов национальной системы здравоохранения России.

Гипертрофия миокарда — частая патология: ее распространенность составляет 1:500 больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [2, 3]. Гипертрофия миокарда наблюдается при гипертрофической кардиомиопатии, когда имеется структурная неполноценность кардиомиоцита вследствие дефицита или полного отсутствия синтеза определенного белка, а также бывает вторичной, т.е. развивающейся на фоне структурно нормального миокарда, например, при артериальной гипертензии или вследствие занятий спортом. Гипертрофическую кардиомиопатию отличает выраженная генетическая и фенотипическая гетерогенность, что создает большие трудности в диагностике и определении тактики ведения больных. Проблема ранней диагностики гипертрофической кардиомиопатии, а также дифференцирования с другими видами гипертрофии миокарда осо-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 4:23–27

Адрес для корреспонденции: Грознова Ольга Сергеевна — д.м.н., в.н.с. отделения патологии сердечно-сосудистой системы Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н. проф., зав. тем же отделением
Полякова Анастасия Васильевна — биолог лаборатории молекулярной и биохимической диагностики того же учреждения
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

бенно актуальна вследствие высокого риска развития жизнеугрожающих состояний именно у больных гипертрофической кардиомиопатией.

МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ

В качестве современных методов обследования при гипертрофической кардиомиопатии следует отметить молекулярно-генетические исследования, позволяющие определить мутацию гена, ответственного за возникновение заболевания; 3D эхокардиографию, позволяющую точно измерить объемные показатели камер сердца (в случае с гипертрофической кардиомиопатией — объемные показатели левого предсердия как наиболее ранний маркер левожелудочковой дисфункции, а также левого желудочка); спекл-трекинг и оценку деформации левого предсердия и левого желудочка как диагностические и прогностические критерии течения гипертрофической кардиомиопатии; магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с оценкой объемных показателей, массы миокарда и трабекулярности левого желудочка; биохимические маркеры перегрузки предсердий (мозговые натрийуретические пептиды В-типа) и ишемии миокарда (тропонин-Т), а также электрокардиографические методы, для выявления вероятности риска кардиогенных жизнеугрожающих состояний [4].

На данный момент наибольшее количество генетических исследований связывают гипертрофическую кардиомиопатию с мутациями 23 генов, кодирующих саркомерные белки, из них чаще выявляются мутации в 11 генах [5], в том числе генах В-миозина, миозинсвязывающего белка С, сердечного тропонина Т, С и I, α -тропомиозина, легких цепей миозина. Наиболее часто при гипертрофической кардиомиопатии идентифицируют мутации генов *MYBPC3* и *MYH7*, кодирующих миозинсвязывающий белок С и белок тяжелой цепи β -миозина [2], на их долю приходится 20—40 и 20—45% мутаций соответственно [6, 7].

К современным методам обследования больных гипертрофической кардиомиопатией относится, прежде всего, эхокардиографический 3D спекл-трекинг — неинвазивный метод оценки глобальной и региональной систолической и диастолической функции левого желудочка. Метод позволяет оценивать деформацию миокарда без погрешности на угол сечения одновременно в нескольких направлениях (продольно, радиально и деформацию скручивания). Прогностическая значимость исследования деформации миокарда при многих патологических состояниях превышает таковую у тканевого доплера и других эхокардиографических показателей, при этом систолическая дисфункция может быть выявлена до снижения глобальной сократительной способности левого желудочка, т.е. до снижения величины фракции

выброса [8, 9]. Выявление подобной субклинической миокардиальной дисфункции важно для выделения контингента больных с риском развития сердечной недостаточности и кардиогенных жизнеугрожающих состояний. При помощи спекл-трекинга может быть оценена деформация не только левого и правого желудочков сердца, но и предсердий [10]. За последний год возрос интерес именно к выявлению дисфункции левого предсердия как раннего маркера жизнеугрожающих состояний при гипертрофической кардиомиопатии [11].

До появления техники спекл-трекинга единственным методом альтернативного угол-независимого обследования являлась МРТ сердца. До настоящего времени этот метод находит широкое применение как референсный у части кардиологических больных, однако такие недостатки, как высокая стоимость, исключительно комплексная оценка данных и временные затраты на проведение, ограничивают его применение в отличие от эхокардиографического спекл-трекинга. Важным лимитирующим фактором применения МРТ сердца является невозможность проведения исследования при наличии имплантированного электрокардиостимулятора и/или кардиовертера дефибриллятора, который нередко имеется у больных гипертрофической кардиомиопатией [12]. Рентгеноконтрастный препарат гадолиний, используемый при проведении МРТ сердца, именно у больных с гипертрофией миокарда вызывает потенциально жизнеугрожающие сердечно-сосудистые побочные эффекты [13].

Возможность расширения диагностических методов при проведении эхокардиографического спекл-трекинга миокарда объясняется тем, что каждый уникальный естественно-анатомический микроучасток миокарда (спекл) при проведении исследования картируется. Спеклом может быть назван лишь участок, сохраняющий свою анатомическую стабильность на протяжении всего сердечного цикла. Именно поэтому его перемещения могут быть прослежены во времени и трехмерном пространстве как сумма абсолютно независимых алгоритмов. 3D спекл-трекинг имеет значительное преимущество в оценке миокардиальной деформации по сравнению с 2D спекл-трекингом, поскольку сокращения миокарда происходят не только продольно и радиально, но и с наличием скручивающего компонента, который невозможно оценить в 2D режиме. При 3D спекл-трекинге определяется наличие деформации (в том числе посегментарно в левом желудочке), ее качество (направленность), величина и скорость движения тканей (спеклов) в условиях сокращения и ротации левого желудочка [14].

Интерпретация показателей, полученных в результате исследования деформации миокарда, имеет ряд сложностей, которые на настоящий момент

не могут быть устранены даже при использовании современного программного обеспечения [15]. Следует также отметить, что деформация миокарда не является постоянной величиной и меняется при определенных обстоятельствах: так, при субклинической миокардиальной дисфункции показатели деформации бывают нормальными в покое и становятся патологическими при нагрузочных тестах [16]. По своей информативности в выявлении диастолической дисфункции левого желудочка метод 3D спекл-трекинга наиболее достоверно коррелирует с данными зондирования левого желудочка [17].

Спекл-трекинг необходим для идентификации больных с гипертрофией миокарда, имеющих высокий риск развития застойной сердечной недостаточности; для выявления ответа на проводимую терапию; для лучшего понимания патофизиологических процессов в гипертрофированной сердечной мышце. Могут быть оценены субклинические проявления дисфункции (систолической и диастолической) левого и правого желудочков, а также левого предсердия, поскольку гипертрофическая кардиомиопатия является миопатическим процессом, который затрагивает в большинстве случаев миокард не только левого желудочка, но и левого предсердия [18].

У носителей мутаций генов гипертрофической кардиомиопатии задолго до клинических проявлений недостаточности кровообращения может быть выявлена дисфункция миокарда левого предсердия в виде увеличения конечного систолического и диастолического объема и снижения пика продольной систолической деформации левого предсердия. Подобные изменения можно трактовать как вторичные при субклинической диастолической дисфункции левого желудочка, они свидетельствуют о ранних проявлениях миопатического процесса в сердечной мышце [19].

Таким образом, трехмерное спекл-трекинг эхокардиографическое исследование может иметь широкое применение для скрининга больных в семьях с гипертрофической кардиомиопатией и выявления потенциальных носителей мутаций, у которых еще отсутствует клиническая симптоматика гипертрофической кардиомиопатии и еще нет систолической дисфункции миокарда левого желудочка [1]. Кроме того, данное обследование приобретает большую актуальность при скрининге молодых атлетов с целью выявления лиц с потенциальной угрозой развития гипертрофической кардиомиопатии и внезапной сердечной смерти [20].

Подобно трехмерному спекл-трекингу диагностике гипертрофической кардиомиопатии на стадии преклинических симптомов может способствовать оценка трабекулярности миокарда при помощи МРТ сердца. У носителей мутаций генов, кодирующих выработку саркомерных протеинов (не говоря уже

о больных с клинической симптоматикой гипертрофической кардиомиопатии), фрактальный анализ трабекулярности миокарда показывает ее повышение в области верхушки левого желудочка, повышенную толщину межжелудочковой перегородки в систолу, увеличенную фракцию выброса левого желудочка и меньший конечный систолический диаметр левого желудочка по сравнению с контролем [21].

Показатели деформации миокарда при гипертрофической кардиомиопатии зависят, прежде всего, от анатомических характеристик самой гипертрофии (локализация, величина, характер распространения, однородность), а не от генетического дефекта [22]. Показатели скорости сокращения миокарда, систолическая и диастолическая функция снижаются пропорционально выраженности гипертрофии левого желудочка. Скорость деформации достоверно снижается даже при небольшой гипертрофии левого желудочка. Величина деформации обратно пропорциональна степени гипертрофии левого желудочка. Величина деформации скручивания миокарда наиболее значимо и рано снижается при гипертрофии миокарда вследствие гипертрофической кардиомиопатии и является, пожалуй, самым ранним маркером этого заболевания [1].

Для дифференциальной диагностики гипертрофической кардиомиопатии от других форм гипертрофии миокарда может быть использован метод оценки резерва систолической функции миокарда (оценивается систолическая функция левого желудочка по скорости и величине деформации в покое и при физической нагрузке у больных с разными причинами гипертрофии миокарда; а также систолическая диссинхрония левого желудочка по стандартному отклонению времени до пика величины региональной продольной деформации в каждом сегменте левого желудочка (т.е. времени от начала зубца Q на ЭКГ до максимального пика деформации по каждому сегменту). У больных гипертрофической кардиомиопатией при физической нагрузке значительно увеличивается диссинхрония сокращения различных сегментов левого желудочка, а также снижаются показатели силы и величины деформации, даже если в покое не выявлялось достоверных отклонений показателей систолической функции миокарда от группы контроля [23].

Патогенез нарушения миокардиальной деформации

Патогенетическая основа нарушения деформации миокарда при ишемии такова: ишемизированные участки миокарда неспособны развить адекватную силу сокращения в систолу. Вследствие развивающейся гипоксии они начинают сокращение позже, чем нормально кровоснабжаемые сегменты сердечной мышцы [24]. Поэтому выявление диссинхронии сокращения сердечной мышцы (может быть оценена только у больных с нормальной длительностью ком-

плекса QRS на ЭКГ, т.е. не более 100 мс) является ранним предиктором ишемии миокарда при гипертрофической кардиомиопатии.

Гематохимическим маркером нарушения миокардиальной деформации левого желудочка являются натрийуретические пептиды В-типа [25]. Определение этих пептидов в крови — один из основных стартовых диагностических критериев для выявления асимптоматической левожелудочковой дисфункции в популяции больных с повышенным риском развития гипертрофической кардиомиопатии. У больных с гипертрофической кардиомиопатией должно проводиться определение чувствительного тропонина для обнаружения ишемии миокарда, что важно для тактики ведения и лечения.

Таким образом, современный набор диагностических обследований у больных гипертрофической

кардиомиопатией претерпел выраженные изменения за последние годы [26]. На смену рутинным электрокардиографическим и эхокардиографическим исследованиям пришли методы обследования, позволяющие прогнозировать развитие гипертрофической кардиомиопатии у больных в семьях, имеющих отягощенную наследственность по данному заболеванию; выявлять на преклинической стадии систолическую миокардиальную дисфункцию, что дает возможность рано начать вторичную профилактику гипертрофической кардиомиопатии; определить наличие ишемии миокарда на ранних этапах для предотвращения кардиогенных жизнеугрожающих состояний; оценивать эффективность назначаемого лечения. Все вышеперечисленные факторы способны оказать видимое влияние на показатели выживаемости больных гипертрофической кардиомиопатией.

ЛИТЕРАТУРА

- Forsey J., Benson L., Rozenblyum E. et al. Early changes in apical rotation in genotype positive children with hypertrophic cardiomyopathy mutations without hypertrophic changes on two-dimensional imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 2: 215–221.
- Baars H.F., van der Smagt J.J., Doevendans P.A. et al. (eds.). *Clinical Cardiogenetics*. Springer—Verlag London Limited 2011; 47–57.
- Леонтьева И.В., Макарова В.А. Гипертрофическая кардиомиопатия у детей. *Рос вестн перинатол и педиат* 2013; 5: 23–34. (Leontyeva I.V., Makarova V.A. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Ros Vestn Perinatol I Pediat* 2013; 5: 23–34.)
- Леонтьева И.В., Макарова В.А., Термосесов С.А. и др. Структура нарушений сердечного ритма и проводимости у детей с гипертрофической кардиомиопатией и тактика их ведения. *Педиатрия* 2013; 92; 5: 11–16. (Leontyeva I.V., Makarova V.A., Termosov S.A. et al. Structure of heart rhythm disturbances in children with hypertrophic cardiomyopathy and the strategy of treatment. *Pediatr* 2013; 92; 5: 11–16.)
- Frey N., Luedde M., Katus H.A. *Nat Rev Cardiol* 2012; 159: 9: e91–100.
- Pinto Y., Wilde F., Rijisingen I et al. Clinical utility gene card for hypertrophic cardiomyopathy (type 1-14). *Eur J Hum Genet* 2011; 243: 19.
- Marian A.J. Hypertrophic cardiomyopathy: from genetics to treatment. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 4: 360–369.
- Spethmann S., Rieper K., Riemekasten G. et al. Echocardiographic follow-up of patients with systemic sclerosis by 2D speckle tracking echocardiography of the left ventricle. *Cardiovasc Ultrasound* 2014; 12: 1: 13.
- Vizzardi E., D'Alòia A., Caretta G. et al. Long-term prognostic value of longitudinal strain of right ventricle in patients with moderate heart failure. *Hellenic J Cardiol* 2014; 55: 2: 150–155.
- Vieira M.J., Teixeira R., Gonzalves L., Gersh B.J. Left Atrial Mechanics: Echocardiographic Assessment and Clinical Implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656882>
- Bostan C., Sinan U.Y., Canbolat P. et al. Factors Predicting Long-Term Mortality in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Echocardiography* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24506463>
- Nucci E.M., Lisi M., Cameli M. et al. The role of 3D and speckle tracking echocardiography in cardiac amyloidosis: a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 1: 74–77.
- Smith B.M., Dorfman A.L., Yu S. et al. Clinical significance of late gadolinium enhancement in patients <20 years of age with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2014; 113: 7: 1234–1239.
- Abdouch M.C., Alencar A.M., Mathias Jr.W., Vieira M.L. Cardiac Mechanics Evaluated by Speckle Tracking Echocardiography. *Arq Bras Cardiol* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24676222>
- Spiestersbach H., Oh-Ich D., Schmitt B. et al. The Influence of the Region of Interest Width on Two-Dimensional Speckle Tracking-Based Measurements of Strain and Strain Rate. *Echocardiography* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24665977>
- Baydar O., Oktay V., Sinan U.Y. et al. Strain Analysis during Exercise in Patients with Asymptomatic Atrial Septal Defect. *Echocardiography* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24660807>
- Chen S., Yuan J., Qiao S. et al. Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Global Strain Rate Imaging in Patients with Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Simultaneous Speckle Tracking Echocardiography and Cardiac Catheterization Study. *Echocardiography* 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24219240>
- Domsik P., Kalapos A., Chadaide S. et al. Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Allows Detailed Evaluation of Left Atrial Function in Hypertrophic Cardiomyopathy—Insights from the MAGYAR-Path Study. *Echocardiography* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24649997>
- Aly M.F., Brouwer W.P., Kleijn S.A. et al. Three-dimensional speckle tracking echocardiography for the preclinical diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014; 30: 3: 523–533.
- Maron B.J., Murphy C.J., Haas T.S. et al. Strategies for assessing the prevalence of cardiovascular sudden deaths

- in young competitive athletes. *Int J Cardiol* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24704402>
21. *Captur G., Lopes L., Patel V. et al.* Abnormal Cardiac Formation in Hypertrophic Cardiomyopathy - Fractal Analysis of Trabeculae and Preclinical Gene Expression. *Circ Cardiovasc Genet* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24704860>
22. *Geske J.B., Bos J.M., Gersh B.J. et al.* Deformation patterns in genotyped patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 4: 456—465.
23. *Badran H.M., Faheem N., Ibrahim W.A. et al.* Systolic function reserve using two-dimensional strain imaging in hypertrophic cardiomyopathy: comparison with essential hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24094559>
24. *Zagatina A., Guseva O., Bartosh-Zelenaya S.Y., Zhuravskaya N.* Detection of ischemical dyssynchrony in patients with normal duration of QRS at rest and during exercise echocardiography (Dyssynchrony in coronary artery disease patients during exercise). *Minerva Cardioangiol* 2014; 62: 2: 161—176.
25. *De Vecchis R., Esposito C., Ariano C., Di Biase G.* Possible role of BNP for an early diagnosis of asymptomatic left ventricular dysfunction: a retrospective study. *Minerva Cardioangiol* 2014; 62: 2: 147—159.
26. *Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O. et al.* Guideline for the diagnosis and Treatment of Hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology foundation/ American Heart Association ask Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124: 1304—1377.

Поступила 22.05.14