

УДК 616.127-009.51-085-089+616.23/.24]-036.8+614.253.89

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, О.В. Макаручук, И.А. Мильнер

КАРДИАЛЬНЫЕ ПРИЧИНЫ СМЕРТИ И МАРКЕРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ ОБСТРУКТИВНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Резюме. Основной причиной кардиальной смерти больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией являются внезапная аритмическая смерть и желудочковая тахикардия. Маркерами внезапной аритмической смерти являются успешная реанимация после фатальных нарушений сердечного ритма, неустойчивая желудочковая тахикардия, появление синкопальных состояний, толщина стенки гипертрофированного левого желудочка более 30 мм. Наиболее частыми осложнениями явились фибрилляция предсердий и прогрессирующий характер сердечной недостаточности. Маркерами неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности являются продольный размер левого предсердия более 5 см, выраженная митральная регургитация, величина фракции изгнания левого желудочка менее 45 %, увеличение концентрации NT-proBNP более 280 pg/ml, увеличение концентрации TIMP-1 более 130,0 pg/ml. Применение алкогольной абляции позволяет существенно снизить риск внезапной аритмической смерти, дальнейшего прогрессирования хронической сердечной недостаточности и кардиоэмболического синдрома, а также риска возникновения тромботических/тромбоэмболических событий.

Ключевые слова: кардиальные причины смерти, маркеры неблагоприятного прогноза, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Классическим исходом обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) является внезапная аритмическая смерть, частота которой составляет до 20 % и находится в прямой зависимости от длительности болезни, выраженности гипертрофии, наличия и тяжести обструкции выносящего тракта левого желудочка [2].

В последние годы в лечении обструктивной ГКМП активно применяется септальная алкогольная абляция межжелудочковой перегородки (МЖП) и имплантация двухкамерного электрического кардиостимулятора (ЭКС), по эффективности, превосходящие медикаментозную терапию [3]. Вместе с тем, до настоящего времени отсутствуют убедительные сведения о кардиальных причинах смерти и маркерах неблагоприятного прогноза у лиц, после интервенционного вмешательства в течение длительного периода наблюдения.

Цель исследования: провести сравнительный анализ кардиальных причин смерти и маркеров неблагоприятного прогноза в отдаленные сроки наблюдения у больных обструктивной ГКМП после интервенционных методов лечения.

Материал и методы. В исследование включено 92 (70 мужчин и 22 женщины) пациента обструктивной ГКМП в возрасте от 18 до 45 лет (в среднем $36,0 \pm 0,3$ лет). Все пациенты были ознакомлены с целью и дизайном исследования и подписали информированное согласие на добровольное участие в проекте.

Критериями включения в исследование были: обструктивные формы ГКМП, градиент давления в выносящем тракте левого желудочка в покое > 50 мм рт.ст., толщина МЖП > 18 мм, соотношение ее толщины к толщине задней стенки левого желудочка $> 1,5$, II-IV функциональные классы хронической сердечной недостаточности (ХСН) по NYHA, отсутствие гемодинамически значимых поражений коронарных артерии (по данным коронароангиографии, предшествующей интервенционному лечению) и структурных изменений клапанного аппарата по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ).

Методом случайной выборки пациенты были рандомизированы в три группы наблюдения, статистически гомогенные по полу, возрасту и основным клиническим синдромам. В 1-ю группу включены 33 (35,8 %) пациента, которые получали только медикаментозное лечение: верапамил/дилтиазем, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, триметазидинкурсами по 3–4 месяца. Вторая группа состояла из 29 (31,5 %) пациентов, которым выполнена этиловая абляция МЖП. Третья группа включала 30 (32,6 %) больных, которым проведена имплантация двухкамерного ЭКС. Через 5 лет численность групп наблюдения составила 24 (72,7 %), 27 (93,1 %) и 26 (86,7 %) соответственно.

Для регистрации ЭКГ пользовались 8/12 канальным электрокардиографом «Bioset» 8000 (Германия). ЭхоКГ выполняли на аппара-

Таблица 1. Кардиальные причины смерти у больных обструктивной ГКМП

Причины смерти	Группы больных		
	1-я (n = 33)	2-я (n = 29)	3-я (n = 30)
Внезапная аритмическая смерть (фибрилляция желудочков)	5 (15,2 %)	1 (3,4 %) ¹⁾	3 (10,0 %) ^{2) 3)}
Гемодинамически неустойчивая желудочковая тахикардия	2 (6,1 %)	1 (3,4 %)	1 (3,3 %)
Массивная/субмассивная ТЭЛА	1 (3,0 %)	-	-
Развитие сердечной недостаточности («конечная стадия ГКМП»)	1 (3,0 %)	-	-
Всего	9 (27,3 %)	2 (6,9 %)	4 (13,3 %)

Примечание: ¹⁾ — различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ²⁾ — различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 3-ей групп статистически достоверны; ³⁾ — различия аналогичных показателей у больных 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны.

те «Vivid-3 Pro» фирмы «GeneralElectrics», США. Суточное мониторирование ЭКГ с определением параметров variability сердечного ритма проводили при помощи кардиомониторов «CardioTens» фирмы «Meditech», Венгрия и «Кардиотехника» – 04-АД-3 (М), фирмы «Incart», Россия.

Для оценивания степени тяжести и предикторов неблагоприятного прогноза ХСН определяли сывороточное содержание амиготерминального фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) (анализатор «Cobas H232» фирмы Roche (Германия); наборы фирмы «BIOMEDICA» (Австрия)).

Маркеры активности ремоделирования миокарда оценивали посредством исследования концентрации матриксной металлопротеиназы 1 (MMP-1) с использованием наборов «Biotrak ELISA System», производства «AmershamBiosences» (США). Для определения тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1) пользовались тест-системой «Diagnostics MMP-1» фирмы «BiochemCanadaInc.» (Канада).

Уровни эндотелина-1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (ридер «PR2100 Sanofidiagnosticpasteur» (Франция) с использованием набора «ProCon» (Россия)).

Биохимические показатели исследовали при помощи полного биохимического анализатора «Cobas 4000» (Япония).

Оценку маркеров неблагоприятного прогноза проводили через 5 лет наблюдения.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета лицензионной программы для статистического анализа «Statistica 6.0». Проверку на нормальность распределения проводили при помощи метода Шапиро-Вилка. Для сопоставления количественных параметров между независимыми выборками использовали непарный критерий Стьюдента (t) с учетом его параметров, принятых в медико-биологических исследованиях. Данные представляли в виде средней величины и ошибки средней

величины — $M \pm m$, где M — средняя величина, а m — стандартная ошибка средней величины. За уровень значимости (p) принимали значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При анализе кардиальных причин смерти в отдаленный период наблюдения в группах больных преобладающими явились внезапная аритмическая смерть (15, 2, 3, 4 и 10,0 % соответственно) (таблица 1). Вместе с тем, по сравнению с 1-ой группой, во 2-ой величина данного показателя была на 11,8 %, а в 3-ей — на 5,2 % меньше. Полученные результаты свидетельствуют о том, что имплантация ЭКС не предупреждает жизнеопасные нарушения ритма сердца, хотя по сравнению с медикаментозным лечением ЭКС и способствует некоторому снижению их частоты [5].

Алкогольная абляция и ЭКС также не имели существенного превосходства перед медикаментозным лечением в плане профилактики возникновения неустойчивой желудочковой тахикардии (6,1, 3,4 и 3,3 % соответственно). Во 2-ой и 3-ей группах отмечалось отсутствие случаев тромботических причин смерти и прогрессирующей ХСН [3].

При анализе потенциальных маркеров внезапной аритмической смерти оказалось, что таковыми являются неустойчивая желудочковая тахикардия, появление синкопальных состояний, толщина левого желудочка более 30 мм и случаи успешной реанимации после клинической аритмической смерти (табл. 2).

Нарушения ритма сердца являются наиболее частыми причинами внезапной смерти при обструктивной ГКМП [6]. При этом отмечается их малосимптомность в 25–30 % случаях, а диагностика возможна лишь при проведении нескольких, нередко повторных кардиомониторирований. Спектр аритмий сердца разнообразен: экстрасистолия, наджелудочковые и желудочковые тахикардии, брадиаритмия, фибрилляция предсердий и желудочков. Причинами аритмий считают морфологическую дезорганизацию миофи-

Таблица 2. Маркеры внезапной аритмической смерти у больных обструктивной ГКМП

Маркеры	Группы больных		
	1-я (n = 24)	2-я (n = 27)	3-я (n = 26)
Успешная реанимация после желудочковой фибрилляции или гемодинамически нестабильной желудочковой тахикардии	4 (16,7 %)	1 (3,7 %) ¹⁾	3 (11,5 %)
Спонтанная неустойчивая желудочковая тахикардия (по данным холтеровского мониторирования)	5 (20,8 %)	2 (7,4 %) ¹⁾	3 (11,5 %)
Появление синкопов	3 (12,5 %)	-	1 (3,8 %)
Гипертрофия левого желудочка 30 мм и более	3 (12,2 %)	-	2 (7,7 %)

Примечания: 1. в таблице представлен % к общему числу выживших больных через 5 лет наблюдения; 2. ¹⁾ — различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны.

Таблица 3. Частота развития кардиоваскулярных осложнений обструктивной ГКМП

Осложнения	Группы больных		
	1-я (n = 24)	2-я (n = 27)	3-я (n = 26)
Пароксизмальная ФП	3 (12,5 %)	1 (3,7 %)	2 (7,7 %)
Постоянная ФП	6 (25,0 %)	4 (14,8 %) ¹⁾	2 (7,7 %) ²⁾
Трансформация ХСН в НУНА ФК III-IV	2 (8,3 %)	-	1 (3,8 %)
ХСН «конечной стадии»	2 (8,3 %)	-	2 (7,7 %)
Тромбоэмболический синдром	-	1 (3,7 %)	1 (3,8 %)
Эндокардит	-	-	1 (3,8 %)
Синкопы	3 (12,5 %)	1 (3,7 %)	3 (11,5 %)

Примечания: 1. в таблице представлен % к общему числу выживших больных через 5 лет наблюдения; 2. ¹⁾ — различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ²⁾ — различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 3-ей групп статистически достоверны.

брилл, наличие дополнительных проводящих путей, но триггером является ишемия миокарда как следствие прогрессирующего утолщения миокарда при морфологически неизмененных коронарных сосудах [7].

Среди патофизиологических механизмов внезапной аритмической смерти рассматриваются: первичная электрическая нестабильность миокарда желудочков; брадиаритмии в результате дисфункции синусового узла и блокад сердца; острые нарушения гемодинамики. Вместе с тем, основной причиной внезапной смерти больных обструктивной ГКМП в настоящее время считается первичная электрическая нестабильность сердца — фибрилляция желудочков [3, 8]. Об этом свидетельствуют следующие факты: случаи регистрации фибрилляции желудочков в момент внезапной остановки кровообращения у больных без признаков сердечной недостаточности; подверженность внезапной смерти больных с потенциально фатальными желудочковыми при кардиомониторировании [9].

Исходя из наших данных, риск внезапной аритмической смерти был максимальным при использовании медикаментозных средств и наименьшим — у лиц, которым выполняли алкогольную абляцию. Группа с ЭКС занимала промежуточную позицию.

Частота успешной реанимации была наивысшей в 1-ой группе, в то время как во 2-ой и

3-ей группах — на 13,0 % и 5,2 % меньше. Частота спонтанной желудочковой тахикардии по данным холтеровского мониторирования в группах 2 и 3 была на 13,4 % и 9,3 % соответственно меньше, чем в группе с традиционным лекарственным лечением.

Из клинически и прогностически значимых осложнений ГКМП следует отметить пароксизмальную и постоянную фибрилляции предсердий (ФП) и синкопальные состояния (табл. 3).

У пациентов ГКМП помимо прогнозирования риска возникновения внезапной аритмической смерти, весьма важное значение имеет оценка маркеров прогрессирования ХСН. По нашим данным, к ним относятся увеличение уровня в сыворотке крови NT-проBNP, прогрессирующая дилатация левого предсердия и выраженность митральной регургитации. Как оказалось, медикаментозная терапия и алкогольная абляция практически не оказывали влияния на размеры левого предсердия в динамике 5-ти летнего наблюдения (20,8 и 18,5 % соответственно), в то время как у пациентов с ЭКС получено статистически значимое снижение величины данного показателя (табл. 4).

Регресс NT-проBNP и TIMP-1 в большей степени во 2-ой и в меньшей степени в 3-ей и 1-ой группах свидетельствует возможность методов лечения оказывать воздействие на процессы прогрессирования ХСН, что с одной

Таблица 4. Влияние разных режимов лечения на маркеры неблагоприятного прогноза синдрома ХСН у больных обструктивной ГКМП

Маркеры неблагоприятного прогноза	Группы больных		
	1-я (n=24)	2-я (n=27)	3-я (n=26)
Продольные размеры левого предсердия более 5 см	5(20,8%)	5(18,5%)	1(3,8%) ^{2) 3)}
Выраженная митральная регургитация	8(33,3%)	8(29,6%)	9(34,6%)
Фракция выброса левого желудочка менее 45%	3(12,5%)	–	2(7,7%)
Увеличение концентрации NT-proBNP более 280 pg/ml	9(37,5%)	4(14,8%) ¹⁾	6(23,1%) ²⁾
Увеличение концентрации TIMP-1 более 130,0 pg/ml	7(29,2%)	4(14,8%) ¹⁾	5(19,2%)

Примечания: 1. в таблице представлен % к общему числу выживших больных через 5 лет наблюдения; 2. ¹⁾ – различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ²⁾ – различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 3-ей групп статистически достоверны; ³⁾ – различия аналогичных показателей у больных 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны.

Таблица 5. Влияние разных режимов лечения на маркеры неблагоприятного прогноза кардиоишемического синдрома больных обструктивной ГКМП

Маркеры неблагоприятного прогноза	Группы больных		
	1-я (n = 24)	2-я (n = 27)	3-я (n = 26)
Увеличение суточного количества и длительности эпизодов ишемии миокарда	2 (8,3 %)	–	–
Отсутствие эффекта от нитратов	3 (12,5 %)	–	2 (7,7 %)
Диагностически значимая «новая» депрессия сегмента ST	1 (4,2 %)	–	–
Появление «новых» патологических зубцов Q (QS) на ЭКГ	1 (4,2 %)	–	1 (3,8 %)

Примечание. В таблице представлен % к общему числу выживших больных через 5 лет наблюдения

стороны выражается в виде улучшения контрактильной функции, а с другой — в виде торможения гипертрофии и стабилизации диастолических параметров левого желудочка.

Вместе с тем, при анализе частоты маркеров неблагоприятного прогноза тромботического/тромбоэмболического синдрома оказалось, что у пациентов имеет место не только высокая их частота, но и комбинация нескольких из них одновременно, что на ряду с нарушениями сердечного ритма (главным образом фибрилляция предсердий), дилатацией левого предсердий, митральной регургитацией и выраженной обструкцией, делают именно эти показатели весьма важными. По всей вероятности, именно отсутствие значимого атероматозного процесса в коронарных сосудах является одним из объяснений отсутствия у данной категории больных инфаркта миокарда. С иной стороны, отсутствие значимых различий между группами наблюдения, по-

димому, свидетельствует о невозможности коррекции установленных маркеров тромботических маркеров посредством применяемых способов лечения самой ГКМП (табл. 5).

Мы считаем, что с учетом столь высокого риска, показана разработка новых направлений коррекции маркеров риска тромботического синдрома [1] как первичной профилактики локальных и системных тромбозов (табл. 6).

Выводы. Основной причиной кардиальной смерти больных обструктивной ГКМП являются внезапная аритмическая смерть и желудочковая тахикардия.

Маркерами внезапной аритмической смерти являются успешная реанимация после фатальных нарушений сердечного ритма, неустойчивая желудочковая тахикардия, появление синкопальных состояний, толщина стенки гипертрофированного левого желудочка более 30 мм.

Наиболее частыми осложнениями у больных обструктивной ГКМП явились фибрилля-

Таблица 6. Влияние разных режимов лечения на маркеры неблагоприятного прогноза тромбоэмболического синдрома у больных обструктивной ГКМП

Маркеры неблагоприятного прогноза	Группы больных		
	1-я (n = 24)	2-я (n = 27)	3-я (n = 26)
Повышение сывороточного содержания эндотелина-1 более 4,0 пг/мл	3 (12,5 %)	3 (11,1 %)	3 (11,5 %)
Увеличение вязкости крови более 16 у.е.	5 (20,8 %)	5 (18,5 %)	6 (23,1 %)
Фибриноген крови более 6,0 г/л	4 (16,7 %)	3 (11,1 %)	4 (15,4 %)

Примечание. В таблице представлен % к общему числу выживших больных через 5 лет наблюдения

ция предсердий и прогрессирующий характер сердечной недостаточности.

Маркерами неблагоприятного течения ХСН у больных обструктивной ГКМП являются продольный размер левого предсердия более 5 см, выраженная митральная регургитация, величина фракции изгнания левого желудочка менее 45%, увеличение концентрации NT-proBNP более 280 pg/ml, увеличение концентрации TIMP-1 более 130,0 pg/ml.

5-ти летние результаты алкогольной абляции МЖП в сравнении с медикаментозным лечением и имплантацией ЭКС, продемонстрировали значимое снижение риска внезапной аритмической смерти, торможение прогрессирования ХСН с трансформацией в NYHA ФК III-IV, кардиоишемического синдрома, а также снижение риска возникновения тромботических/тромбоэмболических событий.

G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin, O.V. Makarchyk, I.A. Milner

CARDIAC CAUSES OF DEATH, MARKERS OF UNFAVOURABLE PROGNOSIS ON PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY BY INTERVENTION METHODS OF TREATMENT

Summary. *Basic causes of cardiac death patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy is sudden arrhythmic death and ventricular tachycardia. Markers of sudden death are success reanimation post fatal arrhythmia, ventricular tachycardia and syncope, stoutness the left ventricular wall 30 mm or more. Most frequent complications are atrial fibrillation and progressive course of heart failure. Markers of unfavourable course heart failure are fore-and-aft measurement of left atrium more than 5 centimeters, express mitral regurgitation, ejection fraction less 45 %, increase concentration NT-proBNP more 280 pg/ml, increase concentration TIMP-1 more 130,0 pg/ml. Alcohol ablation enable fundamental lowering risk cardiac causes of death,*

progressive heart failure, cardioischemic syndrome, thrombotic/thromboembolic events. Alcohol ablation allow essential decrease risk sudden death, progressive of chronic heart failure, cardioischemic syndrome, and some thrombosis/thromboembolic events.

Key words: *cardiac causes of death, markers of unfavourable prognosis, obstructive hypertrophic cardiomyopathy*

ЛИТЕРАТУРА

1. Left atrial volume predicts adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy / T. Tani, T. Yagi, T. Kitai et al. // *Cardiovasc. Ultrasound.* – 2011. – Vol. 9. – P. 34.
2. Long-term outcome of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of caution / F. J. Ten Cate, O. I. Soliman, M. Michels et al. // *Circ. Heart. Fail.* – 2010. – Vol. 3. – P. 362-369.
3. Maron, B. J. Hypertrophic cardiomyopathy / B. J. Maron, M. S. Maron // *Lancet.* – 2013. – Vol. 11. – P. 381.
4. Maron, B. J. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy) / B. J. Maron, F. Cecchi // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98. – P. 960-965.
5. Michael, A. F. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: alcohol septal ablation / A. F. Michael, U. Sigwart. // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32, N 9. – P. 1059-1064.
6. Myocardial fibrosis detected by cardiac CT predicts ventricular fibrillation/ventricular tachycardia events in patients with hypertrophic cardiomyopathy / A. A. Shiozaki, T. Senra, E. Arteaga et al. // *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* – 2013. – Vol. 7. – P. 173-181.
7. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging / I. Olivetto, F. Cecchi, C. Poggesi, M. H. Yacoub // *Circ. Heart. Fail.* – 2012. – Vol. 5. – P. 535-546.
8. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy / P. Sorajja, S.R. Ommen, Jr. Holmes et al. // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126. – P. 2374-2380.
9. [The pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator registry of the Italian Association Arrhythmology Cardiac Pacing and cardiac pacing – annual report 2013/](#) A. Proclemer, M. Zecchin, A. D'Onofrio et al. // *G. Ital. Cardiol.* – 2014. – Vol. 15(11). – P. 638-650