

**В.Й. Целуйко, О.О. Бутко**

Харківська медична академія післядипломної освіти

## **Фактори ризику виникнення раптової серцевої смерті у хворих з гіпертрофічною кардіоміопатією**

У дослідженні визначали поширеність факторів ризику раптової серцевої смерті у хворих з гіпертрофічною кардіоміопатією та вивчали їх зв'язок з демографічними, анамнестичними і клініко-інструментальними показниками. Було проведено порівняльний аналіз груп хворих з факторами ризику раптової серцевої смерті та без них, визначено особливості виявлення окремих факторів ризику раптової серцевої смерті у різних вікових групах.

**Ключові слова:** гіпертрофічна кардіоміопатія, раптова серцева смерть.

**Г**іпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) – генетично детерміноване захворювання міокарда, яке характеризується розвитком масивної асиметричної або симетричної гіпертрофії міокарда, неухильно прогресуючим перебігом з високим ризиком розвитку тяжких, небезпечних для життя аритмій і раптової серцевої смерті (РСС).

РСС – одне з найнебезпечніших ускладнень ГКМП. Вона виникає частіше в молодих хворих із ГКМП, а також може бути першим і єдиним проявом захворювання. Ризик виникнення РСС протягом року в дорослих становить 2–3 %, у дітей – до 6 %, при анамнезі захворювання понад 10 років – 20 % [1, 5].

За даними останніх досліджень, серед молодих хворих найбільша кількість випадків РСС припадає на вік 8–16 років (у дівчат – 10–11 років, у хлопців – 15 років). Ці показники свідчать про те, що скринінг дітей у родинах із сімейною формою ГКМП необхідно починати з раннього віку [9].

Найчастішою причиною виникнення РСС у пацієнтів з ГКМП вважають фібриляцію шлуночків, яка розвивається внаслідок шлуночкових тахіаритмій або фібриляції передсердь (ФП). Різноманітні порушення ритму виникають на тлі первинної електричної нестабільності міокарда, субстратом для якої є неоднорідна структура міокарда у хворих з ГКМП – наявність гіпертрофії, дезорганізації м'язових волокон, полів фіброзу, а

також ішемії міокарда, які створюють умови для виникнення кіл re-entry [4]. Також аритмії можуть розвиватися за механізмом постдеполяризацій унаслідок патології іонних каналів кардіоміоцитів (особливо кальцієвих) [11]. Цей комплексний аритмогенний субстрат модулюється неадекватною реакцією автономної нервової системи, ішемією міокарда та наявністю обструкції вихідного тракту лівого шлуночка (ЛШ) [2, 4]. Дані, отримані з імплантованих кардіовертерів-дефібриляторів, показали, що фібриляція шлуночків у пацієнтів з ГКМП часто починається одразу після синусового ритму, а не тільки внаслідок шлуночкової тахікардії, що свідчить про підвищення чутливості міокарда у разі ГКМП [12].

ГКМП – одна з найчастіших причин виникнення РСС у молодих людей, зокрема спортсменів, які беруть участь у змаганнях. У молодих осіб з ГКМП може виникнути РСС під час або безпосередньо після напружених фізичних вправ. Але більшість цих випадків трапляється під час легких фізичних вправ або незначної активності [5, 7].

Відповідно до рекомендацій Американського коледжу кардіологів / Європейського товариства кардіологів 2003 р. та Американської асоціації серця / Американського коледжу кардіологів 2011 р. з ведення хворих з ГКМП фактори ризику РСС поділяють на великі й малі.

До великих факторів ризику РСС відносять зупинку серця в анамнезі, спонтанну стійку шлу-

ночкову тахікардію, сімейний анамнез РСС, синкопальні стани неясної етіології, товщину стінки ЛШ  $\geq 30$  мм, гіпотензію при фізичному навантаженні, нестійку шлуночкову тахікардію за даними холтеровського моніторингу ЕКГ. Малі фактори ризику РСС: ФП, ішемія міокарда, обструкція вихідного тракту ЛШ, злаякісні мутації генів, відповідальних за виникнення ГКМП, інтенсивне фізичне навантаження (участь у змаганнях). Встановлення хоча б одного великого фактора ризику виникнення РСС може бути показанням для імплантації кардіовертера-дефібрилятора [5, 8].

Пацієнти з ГКМП (особливо віком менше 60 років) підлягають щорічному медичному обстеженню з метою виявлення факторів ризику РСС та погіршення перебігу захворювання. Їм необхідно проводити загальний огляд та інструментальне обстеження: УЗД серця з визначенням товщини міокарда ЛШ, розмірів порожнин ЛШ та лівого передсердя, наявності обструкції вихідного тракту ЛШ, а також оцінювати діастолічну функцію міокарда. Обстеження повинно передбачати 24-годинне холтеровське моніторування ЕКГ для виявлення епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії. Треба також оцінити відповідь артеріального тиску на навантаження за допомогою тредміл-тесту або велоергометрії [5].

J. Gimeno та співавтори вивчили поширеність і прогностичне значення появи шлуночкових порушень ритму у хворих з ГКМП під час фізичних вправ. Було зроблено висновок, що поява шлуночкової тахікардії під час навантаження – це незалежний предиктор розвитку РСС і фібриляції шлуночків, яку було припинено за допомогою дефібриляції та розряду імплантованого кардіовертера-дефібрилятора [3].

Цікаві дані отримали M. Michels та співавтори. Обстеживши 32 родини з родинною формою ГКМП, дослідники виявили, що серед носіїв мутантних генів лише 41 % мали ГКМП, пенетрантність захворювання залежала від віку, що визначає потребу повторного обстеження родичів хворих з ГКМП. Також важливим висновком було те, що фактори ризику РСС спостерігали не лише у хворих з ГКМП, а й у асимптомних носіїв мутантних генів [10]. Тому необхідні ретельне обстеження і стратифікація ризику РСС не лише в осіб з ГКМП, а також у їхніх найближчих рідних, які не мають ознак ГКМП за даними ехокардіографії.

**Мета роботи** – вивчити поширеність факторів ризику раптової серцевої смерті у хворих з гіпертрофічною кардіоміопатією, оцінити їх зв'язок з демографічними, анамнестичними і клініко-інструментальними показниками.

## Матеріали і методи

У дослідження залучено 100 хворих віком 12–83 років (у середньому  $51,2 \pm 1,5$ ) року з ГКМП: 52 (52 %) чоловіки і 48 (48 %) жінок. Серед пацієнтів було дві дитини – дівчинка віком 12 років і хлопець 16 років. Хворі проходили обстеження та лікування у Міській клінічній лікарні № 8 м. Харкова у 2008–2009 рр.

Обстеження передбачало збір анамнезу хвороби та сімейного анамнезу захворювання, зокрема випадки РСС у сім'ї, збір скарг пацієнтів, об'єктивне обстеження. З метою оцінки функціонального класу (ФК) серцевої недостатності (СН) за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) та виявлення гіпотензивної відповіді на фізичне навантаження хворим застосовували тест із 6-хвилинною ходьбою з додатковим вимірюванням артеріального тиску до та після навантаження.

Кожному пацієнту було виконано ехокардіографічне дослідження з вивченням трансмітрального потоку за допомогою доплерехокардіографії. Для виявлення порушень ритму та епізодів ішемії хворим проводили добове холтеровське моніторування ЕКГ.

## Результати та обговорення

У 70 % обстежених з ГКМП зареєстровано фактори ризику виникнення РСС, і лише в 30 % хворих їх не було. Обстежені без факторів ризику становили I групу, пацієнти з виявленими факторами ризику – II групу. У 23 (32,9 %) хворих II групи відзначено один або кілька малих факторів РСС, у 15 (21,4 %) – 1–2 великих факторів ризику, у 32 (45,7 %) – поєднання одного, двох або трьох великих факторів ризику з малими факторами ризику (рис. 1).

У групі обстежених таких факторів ризику, як зупинка серця в анамнезі й стійка шлуночкова тахікардія, не було в жодного хворого. Із великих факторів ризику найчастіше спостерігали

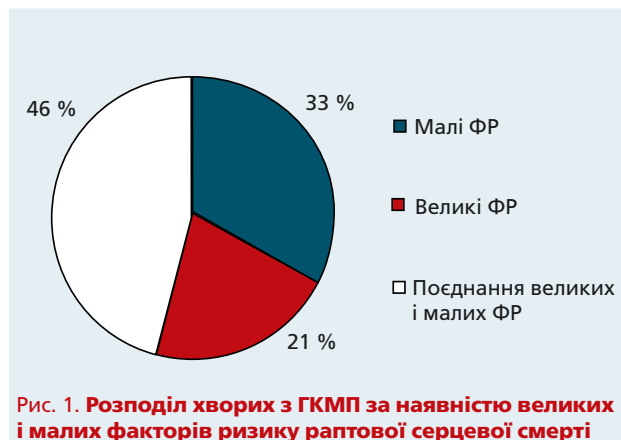


Рис. 1. Розподіл хворих з ГКМП за наявністю великих і малих факторів ризику раптової серцевої смерті

Таблиця 1

**Клінічна характеристика груп хворих з високим та низьким ризиком раптової серцевої смерті**

Показник	I група (n=30)	II група (n=70)
Вік, роки (M ± m)	55,9 ± 2,5	49,24 ± 1,84
Чоловіки	14 (46,7 %)	38 (54,3 %)
Жінки	16 (53,3 %)	32 (45,7 %)
Обструктивна форма ГКМП	0	32 (45,7 %)**
Симетрична форма ГКМП	0	9 (12,9 %)*
ГКМП із залученням правого шлуночка	0	4 (5,7 %)
Перехід ГКМП у дилатаційну кардіоміопатію	0	1 (1,4 %)
Біль у серці	25 (83,3 %)	62 (88,6 %)
Задишка	21 (70,0 %)	57 (81,4 %)
Запаморочення	12 (40,0 %)	41 (58,5 %)
Синкопе	0	16 (22,9 %)*
Перебої в роботі серця	12 (40,0 %)	51 (72,9 %)**
Серцебиття	12 (40,0 %)	53 (75,7 %)**
Сімейна форма	2 (6,7 %)	21 (30,0 %)*
САТ, мм рт. ст.	134,67 ± 3,77	125,57 ± 2,21
ДАТ, мм рт. ст.	81,00 ± 2,41	77,86 ± 1,34
Частота скорочень серця за 1 хв	69,53 ± 1,79	72,20 ± 1,36
СН I стадії	11 (36,7 %)	11 (15,7 %)*
СН IIA стадії	19 (63,3 %)	53 (75,7 %)
СН IIB стадії	0	6 (8,6 %)
I ФК	10 (33,3 %)	11 (15,7 %)*
II ФК	18 (60,0 %)	41 (58,6 %)
III ФК	2 (6,7 %)	17 (24,3 %)*
IV ФК	0	1 (1,4 %)

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01 порівняно з I групою. САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

епізоди нестійкої шлуночкової тахікардії (у 20 % пацієнтів) і синкопе в анамнезі (у 16 %), сімейний анамнез РСС відзначено у 14 % хворих, гіпертрофію міокарда (збільшення товщини стінки ЛШ понад 3 см) – у 10 %, гіпотензивну відповідь на фізичне навантаження – у 7 %.

Таблиця 2

**Характеристика груп хворих з високим та низьким ризиком виникнення раптової серцевої смерті за даними інструментальних методів дослідження**

Показник	I група (n=30)	II група (n=70)
Гіпертрофія ЛШ	28 (93,3 %)	65 (92,9 %)
Патологічний зубець Q	6 (20,0 %)	32 (45,7 %)*
Інверсія зубця Т	21 (70,0 %)	42 (60,0 %)
Депресія сегмента ST	15 (50,0 %)	32 (45,7 %)
Блокада лівої ніжки пучка Гіса	3 (10,0 %)	12 (17,1 %)
ФП	0	16 (22,9 %)*
Діастолічна дисфункція		
Гіпертрофічний тип	12 (40,0 %)	10 (14,3 %)*
Псевдонормальний тип	17 (56,7 %)	39 (55,7 %)
Рестриктивний тип	1 (3,3 %)	20 (28,6 %)*
Наявність ФП за даними холтеровського моніторингу ЕКГ	0	6 (9,8 %)*
Епізоди ішемії	0	19 (31,2 %)*

\* p < 0,05 порівняно з I групою.

Малі фактори ризику ФП реєстрували – у 21 % пацієнта, обструкцію вихідного тракту – у 32 %, ішемію міокарда за даними холтеровського моніторингу ЕКГ – у 21 % (рис. 2). Один обстежений працював тренером дитячої футбольної команди і мав систематичні великі фізичні навантаження. Через неможливість проведення повного генетичного дослідження хворих злаякісні мутації не визначали.

При проведенні порівняльного аналізу хворих I і II груп виявлено деякі достовірні відмінності. За віком і співвідношенням статей порівнювані групи істотно не відрізнялися. У пацієнтів II групи реєстрували такі форми ГКМП, як симетрична – у 12,9 % (p < 0,05), з переходом у дилатаційну кардіоміопатію – у 1,4 % та із залученням правого шлуночка – у 5,7 %, у той час як у I групі цих форм не було. Сімейну форму захворювання спостерігали у 30 % пацієнтів з високим ризиком і у 6,7 % – у групі з низьким ризиком (p < 0,05). У II групі частка хворих із тяжкою застійною СН IIB стадії становила 8,6 %, у I групі таких пацієнтів не було. У II групі III ФК СН (за класифікацією NYHA) реєстрували у 24,3 % випадків, у I групі – у 6,7 % (p < 0,05). IV ФК відзначено лише у групі з високим ризиком (у 1,4 % осіб). Хворі II групи в 1,8 разу частіше (p < 0,01) скаржилися на перебої в роботі серця й серцебиття (табл. 1).

Таблиця 3

**Інструментальні показники в групах хворих з високим та низьким ризиком виникнення раптової серцевої смерті**

Показник	I група (n = 30)	II група (n = 70)
Розмір лівого передсердя, см	4,0 ± 0,1	4,52 ± 0,09***
Кінцеводіастолічний розмір ЛШ, см	4,73 ± 0,06	4,44 ± 0,06***
Кінцевосистолічний розмір ЛШ, см	3,04 ± 0,07	2,83 ± 0,07**
Кінцеводіастолічний об'єм ЛШ, мл	104,69 ± 3,28	91,54 ± 3,18***
Кінцевосистолічний об'єм ЛШ, мл	37,15 ± 2,08	32,49 ± 2,31**
Ударний об'єм, мл	67,54 ± 1,8	59,05 ± 1,69***
Хвилинний об'єм кровообігу, л/хв	4,67 ± 0,15	4,25 ± 0,14*
Серцевий індекс, л · хв <sup>-1</sup> · м <sup>-2</sup>	2,5 ± 0,08	2,27 ± 0,08*
Товщина задньої стінки ЛШ у діастолу, см	1,08 ± 0,03	1,21 ± 0,04
Товщина гіпертрофованої ділянки, см	1,99 ± 0,05	2,31 ± 0,07**
Розмір правого передсердя, см	3,37 ± 0,06	3,57 ± 0,07
Розмір правого шлуночка, см	2,06 ± 0,04	2,09 ± 0,03
Гradient тиску у вихідному тракті ЛШ, мм рт. ст.	6,45 ± 1,11	29,94 ± 2,27***
Фракція викиду ЛШ, %	64,53 ± 1,15	65,54 ± 1,19
Маса міокарда ЛШ, г	202 ± 10,44	252,28 ± 10,05***
Індекс маси міокарда ЛШ, г/м <sup>2</sup>	107,67 ± 5,08	131,64 ± 5,19***
Частота скорочень серця за 1 хв		
Середньодобова	64,67 ± 1,62	69,5 ± 1,38
Мінімальна	47,42 ± 1,52	48,64 ± 0,88
Максимальна	109,13 ± 3,83	116,24 ± 2,82
Суправентрикулярні екстрасистоли за добу <sup>1</sup>	14,5 (0–70)	10,5 (1,5–63)
Епізоди НСВТ за добу	0 (0–2)	0 (0–1,5)
Шлуночкові екстрасистоли за добу	2 (0–45)	21 (2–98)*
Епізоди НШТ за добу	0	0 (0–1)*

<sup>1</sup> Дані щодо середньої кількості аритмій за добу подано у вигляді медіана (мінімум–максимум). НСВТ – нестійка суправентрикулярна тахікардія; НШТ – нестійка шлуночкова тахікардія. \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001 порівняно з I групою.



Рис. 2. Поширеність окремих факторів ризику раптової серцевої смерті серед хворих з ГКМП

Таблиця 4

**Частота виявлення факторів ризику раптової серцевої смерті у хворих різних вікових груп**

Фактори ризику	Менше 40 років (n=21)	40–59 років (n=47)	60 років і більше (n=32)
Усі фактори ризику	18 (85,7 %)	31 (66,0 %)	21 (65,6 %)
Сімейний анамнез РСС	4 (19,0 %)	6 (12,8 %)	4 (12,5 %)
Синкопе	2 (9,5 %)	8 (17,0 %)	4 (12,5 %)
Товщина стінки ЛШ понад 3 см	5 (23,8 %)	4 (8,5 %)	1 (3,1 %)*
Гіпотензія на навантаження	2 (9,5 %)	3 (6,4 %)	0
Нестійка шлуночкова тахікардія	4 (19,0 %)	10 (21,3 %)	6 (18,8 %)
ФП	2 (9,5 %)	9 (19,2 %)	10 (31,2 %)
Ішемія	9 (42,9 %)	9 (19,2 %)*	4 (12,5 %)*
Обструкція вихідного тракту ЛШ	9 (42,9 %)	15 (31,9 %)	8 (25,0 %)

\*  $p < 0,05$  порівняно з хворими віком менше 40 років.

За даними, отриманими при реєстрації 12-канальної ЕКГ, у хворих з високим ризиком в 2,3 разу частіше визначали патологічні зубці Q ( $p < 0,05$ ) і порушення провідності міокарда у вигляді блоkad гілок пучка Гіса (табл. 2). Частота виявлення феномену Вольфа – Паркінсона – Уайта за даними ЕКГ була вдвічі більшою в групі пацієнтів з низьким ризиком.

При проведенні ехокардіографії у хворих II групи достовірно більшими виявилися розміри лівого передсердя ( $p < 0,001$ ). Кінцево-діастолічний розмір та кінцево-діастолічний об'єм ЛШ були достовірно вищими в обстежених без факторів ризику ( $p < 0,001$ ). Також виявилися достовірно більшими в I групі кінцевосистолічний розмір та кінцевосистолічний об'єм ЛШ ( $p < 0,01$ ). Група з високим ризиком характеризувалася достовірно нижчим ударним об'ємом ЛШ ( $p < 0,001$ ), хвилинним об'ємом кровообігу ( $p < 0,05$ ) та меншим серцевим індексом ( $p < 0,05$ ; табл. 3).

У хворих з високим ризиком більшою була товщина гіпертрофованої ділянки міокарда ( $p < 0,01$ ). Маса міокарда ЛШ та індекс маси міо-

карда ЛШ виявилися достовірно вищими в осіб II групи ( $p < 0,001$ ).

При оцінюванні діастолічної функції ЛШ рестриктивний тип діастолічної дисфункції спостерігали з набагато більшою частотою в групі з високим ризиком: 28,6 % випадків на відміну від 3,3 % у пацієнтів без факторів ризику ( $p < 0,05$ ).

За даними холтерівського моніторування ЕКГ у групі з високим ризиком була вищою середньодобова частота скорочень серця, більш поширеними були такі порушення ритму, як шлуночкова екстрасистоля ( $p < 0,05$ ).

Цікаві дані отримано при вивченні факторів ризику виникнення РСС у різних вікових групах хворих з ГКМП. У пацієнтів віком менше 40 років усі фактори ризику РСС реєстрували частіше порівняно з більш старшими віковими групами (табл. 4). Частка осіб з високим ризиком у віковій групі до 40 років становила 85,7 порівняно з 66 % у віці 40–59 років та 60 років і старших. Товщину стінки міокарда понад 3 см реєстрували у 23,8 % молодих хворих порівняно з 8,5 % в обстежених віком 40–59 років і 3,1 % у пацієнтів віком понад 60 років ( $p < 0,05$ ). У молодих хворих також частіше відзначали ішемію міокарда ( $p < 0,05$ ) і обструкцію вихідного тракту ЛШ ( $p > 0,05$ ). Синкопе в анамнезі було більш поширеним у пацієнтів середнього віку. Епізоди нестійкої шлуночкової тахікардії при холтерівському моніторуванні ЕКГ виявляли практично з однаковою частотою в усіх групах. Із факторів ризику виникнення РСС тільки ФП була більш поширеною у старшій віковій групі – її відзначено у 31,2 % осіб порівняно з 9,5 % у молодих хворих і у 19,2 % у пацієнтів середнього віку ( $p > 0,05$ ). Отримані дані підтверджують думку про те, що молодий вік пацієнтів з ГКМП є незалежним чинником ризику РСС й приводом для більш пильного спостереження лікарів.

**Висновки**

Більшість (70 %) хворих з гіпертрофічною кардіоміопатією мають фактори ризику раптової серцевої смерті. У пацієнтів з високим ризиком раптової серцевої смерті спостерігають більш тяжкий перебіг захворювання, а також гірші показники інструментальних досліджень.

Доведено вікові відмінності щодо частоти виявлення факторів ризику раптової серцевої смерті. У хворих віком менше 40 років загальна частота виявлення факторів ризику раптової серцевої смерті була більшою, ніж у старших вікових групах (відповідно 85,7 і 66 %).

## Література

1. Целуйко В.И., Ковалевская О.С. Гипертрофическая кардиомиопатия: методическое пособие в таблицах и схемах.– Х.: Гриф, 1999.– 204 с.
2. Elliott P., Spirito P. Prevention of hypertrophic cardiomyopathy-related deaths: theory and practice // *Heart*.– 2008.– N 94.– P. 1269–1275.
3. Elliott P.M., Gimeno Blanes J.R., Mahon N.G. et al. Relation between severity of left ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Lancet*.– 2001.– N 357.– P. 420–424.
4. Elliott P.M., Gimeno J.R., Tome M.T. et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Eur Heart J*.– 2006.– N 27.– P. 1933–1941.
5. Hughes S.E. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy // *Histopathology*.– 2004.– N 44.– P. 412–427.
6. Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K. et al. Clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy ACC/ESC // *Eur. Heart. J.*– 2003.– Vol. 24.– P. 1965–1991.
7. Maron B.J., Pelliccia A. The heart of trained athletes cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death // *Circulation*.– 2006.– N 114.– P. 1633–1644.
8. Maron B.J., Spirito P., Shen W.K. et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy // *JAMA*.– 2007.– N 298 (4).– P. 405–412.
9. Ostman-Smith I., Wettrell G., Keeton B. et al. Age- and gender-specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy // *Eur. Heart J*.– 2008.– N 29.– P. 1160–1167.
10. Spirito P., Bellone P., Harris K.M. et al. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy // *New Engl. J. Med.*– 2000.– N 342.– P. 1778–1785.
11. Tsoutsman T., Lam L., Semsarian C. Genes, calcium and modifying factors in hypertrophic cardiomyopathy // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*– 2006.– N 33.– P. 139–145.
12. Woo A., Monakier D., Harris L. et al. Determinants of implantable defibrillator discharges in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Heart*.– 2007.– N 93.– P. 1044–1045.

### V.I. Tseluiko, O.O. Butko

#### Risk factors of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy

This article describes a study whose purpose was to determine the frequency of the predictors of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy and the study of their relationship with demographic, anamnestic, clinical and instrumental parameters. A comparative analysis of groups of patients with and without the presence of risk factors for sudden death, especially the occurrence of certain defined risk factors for sudden death among different age groups.

**Key words:** hypertrophic cardiomyopathy, sudden cardiac death.