

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Р.А. Часнойть
10 апреля 2009 г.
Регистрационный № 173-1208

**МЕТОДИКА ОЦЕНКИ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ
ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ
И ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-практический
центр «Кардиология»»

АВТОРЫ: канд. мед. наук С.М. Комиссарова, канд. мед. наук Т.С. Губич, Н.В.
Феоктистова, О.А. Погудо

Минск 2009

Инструкция «Методика оценки риска неблагоприятного течения первичной гипертрофической кардиомиопатии и выбора тактики лечения» предназначена для врачей-кардиологов и терапевтов при обследовании и выборе тактики лечения больных с предполагаемым диагнозом первичной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП).

Настоящая инструкция разработана на основании результатов длительного наблюдения (с 2004 по 2008 гг.) за группой больных с первичной ГКМП, проживающих в Республике Беларусь. Для расширения возможности ее применения при других нозологиях, сопровождающихся гипертрофией левого желудочка (артериальная гипертензия, врожденные и приобретенные пороки сердца), или заболеваниями (болезнь Фабри-Андерсона, амилоидная болезнь сердца, атаксия Фридрейха и др.), включаемыми в рубрику вторичных кардиомиопатий (по классификации 2008 г.), требуется проведение дополнительных исследований для отдельной группы заболеваний. В данной инструкции авторы не ставили цель разработать алгоритм дифференциального диагноза первичной и вторичной ГКМП, поскольку это может явиться темой для отдельного самостоятельного исследования и уже достаточно подробно отражено в публикациях последних лет (Maron V.J., 2002; McKenna W.J, 1997; Гуревич М.А., 2003).

Данная инструкция предназначена для прогнозирования вариантов неблагоприятного течения у больных с вероятным диагнозом первичной ГКМП и может быть применена в кардиологических диспансерах, а также специализированных кардиологических отделениях стационаров городских, областных, республиканских клиник. Методика оценки риска неблагоприятного течения ГКМП может быть применена и на другом уровне (районных больниц и поликлиник) терапевтами и кардиологами, так как для ее реализации необходимо наличие возможности использования таких методов исследования, как эхокардиография, электрокардиография и суточное мониторирование ЭКГ.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

- опросник для выявления семейной формы заболевания (анализ родословной пробандов);
- опросник для выявления первых признаков клинических проявлений заболевания с учетом возраста манифестации первых симптомов;
- Миннесотский опросник «Качество жизни больных с сердечной недостаточностью»;
- шкала оценки уровня тревожности и депрессии;
- эхокардиограф с возможностью выполнять исследования в режимах одномерного (М-эхоКГ), двухмерного (В-эхоКГ), импульсного и непрерывного доплера;
- программно-аппаратный комплекс «Интекард-3» с возможностью выполнять регистрацию и автоматизированный анализ ЭКГ-12, ЭКГГ-60;

- аппарат для проведения суточного мониторирования ЭКГ с анализом нарушений сердечного ритма, ишемических изменений миокарда, дисперсии интервала QT, суточной вариабельности сердечного ритма;
- велоэргометрический комплекс или тредмил-тест для проведения нагрузочной пробы, при наличии портативного эхокардиографического аппарата — нагрузочная стресс-эхокардиография.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Больные с вероятным диагнозом ГКМП.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Нет.

МЕТОДИКА ВЫДЕЛЕНИЯ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

На первом этапе необходимо установить диагноз первичной ГКМП, исключив вторичную кардиомиопатию (метаболическую и генетическую формы) и заболевания, сопровождающиеся гипертрофией левого желудочка (артериальная гипертензия, аортальный стеноз, ИБС, врожденные пороки сердца).

При отсутствии генотипирования диагноз первичной ГКМП может быть установлен на основании следующих диагностических критериев, разработанных Международным консенсусом по ГКМП (ACC/ANA/ESS, 2003 г.):

- необычной асимметричной гипертрофии межжелудочковой перегородки (МЖП), часто с вовлечением стенок левого желудочка (ЛЖ) при толщине стенок 15 мм и более;
- обструкции выносящего тракта левого желудочка (ВТЛЖ) в покое более 30 мм рт.ст. или внутрижелудочковой обструкции на уровне средних отделов левого желудочка более 20 мм рт.ст.;
- переднесистолического движения передней створки митрального клапана (SAM-феномен);
- асимметричной гипертрофии или равномерной гипертрофии стенок ЛЖ (> 15 мм) без признаков обструкции (градиент давления в выносящем тракте ниже 25 мм рт.ст.);
- признаков гипертрофии левого желудочка с нарушениями процессов реполяризации с наличием или отсутствием патологических зубцов Q (> 40 мс или > 25% R) по крайней мере, в двух и более отведениях (II, III, AVF или V₃–V₆).

На втором этапе необходимо провести стратификацию риска фатальных осложнений заболевания на основе сопоставления клинических, гемодинамических, морфофункциональных и электрофизиологических характеристик. Стратификация риска включает: риск развития сердечной недостаточности, риск смерти от всех кардиальных причин и риск внезапной

сердечной смерти. Стратификация риска смерти направлена на своевременное выявление пациентов, которым с целью предотвращения летального исхода необходимы малые интервенционные процедуры или хирургические методы лечения.

Риск развития сердечной недостаточности увеличивается при следующих условиях:

- наличие легочной гипертензии у больных с ГКМП (среднее давление в легочной артерии — СДЛА > 30 мм рт.ст.);
- увеличение размера левого предсердия (ЛП $> 4,5$ см) и отношения размера ЛП к конечно-диастолическому размеру левого желудочка (КДР ЛЖ) $> 1,0$;
- появление постоянной или персистирующей формы фибрилляции предсердий;
- нарастание митральной регургитации (MR III и $>$);
- рестриктивный тип диастолической дисфункции (E/A $> 2,0$; ВИР < 70 мс и DT > 150 мс).

Риск смерти от кардиальных причин увеличивается при наличии:

- обструктивной или необструктивной форм ГКМП, осложненных сердечной недостаточностью высокого функционального класса (ФК III-IV NYHA);
- сопутствующей ИБС с высоким функциональным классом стенокардии (ФК III-IV по Канадской классификации);
- критического стеноза ($> 75\%$) коронарных артерий;
- крупноочагового постинфарктного кардиосклероза;
- сопутствующей артериальной гипертензии (АГ III ст.);
- инсульта в анамнезе.

Риск внезапной смерти увеличивается при следующих условиях:

- выявление семейной формы заболевания, наследственности, отягощенной внезапной смертью, фибрилляцией желудочков;
- молодой возраст 45 лет и менее с наличием выраженной гипертрофии (30 мм и более) любого сегмента левого желудочка;
- наличие синкопальных эпизодов в анамнезе;
- значимые нарушения ритма, оцененные с учетом градации по Lown: частая желудочковая экстрасистолия > 300 за сутки, наличие групповой экстрасистолии или эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии; суправентрикулярной экстрасистолии > 500 за сутки, групповой, неустойчивой и устойчивой суправентрикулярной тахикардии, персистирующей формы мерцательной аритмии, А-V блокады II-III степени, синдрома слабости синусового узла, полной блокады левой или правой ножки пучка Гиса;
- наличие выраженной ишемии миокарда длительностью более 60 с и депрессии сегмента ST более 2 мм при ХМ-ЭКГ;
- выраженная (более 30 мм) гипертрофия любого сегмента ЛЖ;
- неадекватный прирост или падение артериального давления в ходе

выполнения нагрузочного теста.

На следующем этапе необходимо определить **вариант течения** заболевания. В процессе динамического наблюдения отчетливо выделяются 3 основных варианта течения заболевания:

- **стабильное**, доброкачественное;

- **прогрессирующее течение заболевания**, сопровождающееся усилением одышки, слабости, утомляемости, болевого синдрома, появлением пресинкопальных и синкопальных состояний, значимыми нарушениями сердечного ритма;

- **прогрессирующее течение сердечной недостаточности** (прогрессирование явлений сердечной недостаточности с дальнейшей трансформацией в конечную «дилатационную» стадию).

Методика диагностики неблагоприятных вариантов течения ГКМП основывается на оценке:

- наследственности, отягощенной внезапной смертью, фибрилляцией желудочков или при выявлении — семейной формой заболевания;

- клинических проявлений заболевания с учетом «возраста» манифестации первых симптомов;

- результатов эхокардиографии с определением максимальной толщины межжелудочковой перегородки и стенок левого желудочка, величины систолического градиента давления в выносящем тракте левого желудочка или внутрижелудочкового градиента давления (ВЖГД), диаметров левого предсердия (ЛП), систоло-диастолического диаметра левого желудочка (КДД и КСД), отношения ЛП/КДД, фракции выброса (ФВ), диаметра правого желудочка (ПЖД), величины градиента давления в выходном тракте правого желудочка (ВТПЖ), степени митральной регургитации, диастолической функции при оценке параметров трансмитрального кровотока (ВИР — время изоволюметрического сокращения, максимальная скорость потоков ранней диастолы — А и систолы предсердия — Е, отношение Е/А, DT — время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ);

- результатов анализа ЭКГ-12 и ЭКТГ-60 с расчетом интеграла депрессии сегмента ST и инверсии зубца T, числа отведений с «псевдоинфарктным» зубцом Q или QS, числа отведений с регрессом зубцов «R»;

- результатов 24–48-часового суточного мониторирования ЭКГ с анализом значимых нарушений ритма (суправентрикулярной экстрасистолии более 600 за сутки, неустойчивой и устойчивой суправентрикулярной тахикардии, желудочковых аритмий II–V градации по классификации B.Lown и M. Wolf (1971) в модификации W.J. Mc Kenna (1981), неустойчивой и устойчивой желудочковой пароксизмальной тахикардии). К значимым нарушениям ритма сердца и проводимости отнесены также: фибрилляция предсердий, синдром слабости синусового узла, полная блокада левой ножки и полная A-V блокада. Анализ показателей, характеризующих степень выраженности ишемии миокарда (суммарная суточная продолжительность

эпизодов ишемии, длительность максимально продолжительного эпизода ишемии, максимальная величина депрессии сегмента ST). Анализ дисперсии интервала QT; анализ суточной вариабельности сердечного ритма;

- нагрузочного теста на велоэргометре или тредмиле с возможностью стресс-эхокардиографии и анализом величин гемодинамических параметров и градиента систолического давления во время нагрузки;

- результатов анализа качества жизни по Миннесотскому опроснику «Жизнь с сердечной недостаточностью».

ОЦЕНКА РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ГКМП И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ

Для определения варианта течения первичной ГКМП и возможного прогноза жизни используется методика, основанная на вычислении коэффициентов, определенных опытным путем. Могут быть использованы как результаты однократного обследования, так и более точные данные, учитывающие динамику. В процессе наблюдения за больными ГКМП выделяются 3 группы возможного течения заболевания:

1. Риск прогрессирования сердечной недостаточности.
2. Риск прогрессирования симптомов заболевания.
3. Стабильное течение заболевания.

При помощи дискриминантного анализа построены линейные модели, в которых подстановка значений наиболее значимых показателей сможет дать ответ на вопрос о принадлежности пациента к одной из перечисленных выше групп. В таблице приведены коэффициенты по каждому показателю для каждой из 3-х групп больных.

Таблица

Расчет коэффициентов для каждого показателя в трех группах больных

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3
СДЛА, мм рт.ст.	1,285	0,793	1,084
ЛП/КДР, усл.ед.	64,804	71,667	69,501
MR	-2,121	-3,447	-7,705
Е/А, усл.ед.	-0,484	-0,385	-0,392
ВИР, мс	0,205	0,165	0,156
DT, мс	0,091	0,125	0,129
Семейная форма	38,583	39,807	47,079
Возраст	0,318	0,163	0,150
Значимые нарушения ритма (ЗНР)	0,014	0,017	0,011
ГД, мм рт.ст.	-0,107	-0,028	-0,083
Синкопальные состояния	18,775	24,703	33,909
Constant	-123,925	-120,358	-141,920

Численные значения для каждого показателя, умноженные на соответствующий коэффициент, подставляются в одну из нижеследующих формул, и вычисляются три значения (Y1, Y2, Y3). Пациент с диагнозом ГКМП попадает в ту группу, для которой классификационная функция имеет наибольшее значение:

$$Y1 = 1,29 \times \text{СДЛА} + 64,8 \times \text{ЛП/КДР} - 2,1 \times \text{MR} - 0,48 \times \text{Е/А} + 0,21 \times \text{ВИР} + + 0,09 \times \text{ДТ} + 38,58 \times \text{Семья} + 0,32 \times \text{Возраст} + 0,014 \times \text{ЗНР} - 0,11 \times \text{ГД} + + 18,78 \times \text{Синкопе} - 123,9;$$

$$Y2 = 0,79 \times \text{СДЛА} + 71,67 \times \text{ЛП/КДР} - 3,45 \times \text{MR} - 0,39 \times \text{Е/А} + 0,17 \times \text{ВИР} + + 0,13 \times \text{ДТ} + 39,81 \times \text{Семья} + 0,16 \times \text{Возраст} + 0,017 \times \text{ЗНР} - 0,03 \times \text{ГД} + + 24,7 \times \text{Синкопе} - 120,36;$$

$$Y3 = 1,08 \times \text{СДЛА} + 69,5 \times \text{ЛП/КДР} - 7,71 \times \text{MR} - 0,39 \times \text{Е/А} + 0,16 \times \text{ВИР} + + 0,13 \times \text{ДТ} + 47,08 \times \text{Семья} - 0,15 \times \text{Возраст} - 0,011 \times \text{ЗНР} - 0,08 \times \text{ГД} + + 33,91 \times \text{Синкопе} - 141,92.$$

По степени значимости для распределения пациентов по группам диагностические критерии расположились следующим образом:

1. Синкопальные состояния.
2. СДЛА.
3. MR.
4. ГД.
5. Семейная форма.
6. Значимые нарушения ритма.
7. Возраст.
8. ДТ.
9. ВИР.
10. Е/А.
11. ЛП/КДР.

Определение варианта течения для конкретного пациента проводится путем вставления показателей в каждое из двух уравнений. Пациент попадает в ту группу, для которой классификационная функция имеет наибольшее значение. Отнесение больного в 1-ю группу свидетельствует о неблагоприятном прогнозе, высоком риске трансформации в конечную дилатационную стадию в течение первых 3-х лет после развития симптомов сердечной недостаточности. У 3,5% пациентов с ГКМП возможно развитие тяжелой систолической дисфункции с возникновением бивентрикулярной сердечной недостаточности, которая определяет крайне неблагоприятный прогноз — летальный исход в течение 1–2-х лет. Лечебная стратегия в отношении таких больных строится на общих принципах терапии застойной сердечной недостаточности и предусматривает осторожное назначение ингибиторов АПФ, сердечных гликозидов, БАБ и спиронолактона. Такая категория пациентов является потенциальными кандидатами для проведения

трансплантации сердца.

Отнесение больного во 2-ю группу свидетельствует о неблагоприятном прогнозе, высокой опасности жизнеугрожающих аритмий, риске развития инсульта или инфаркта миокарда; прогнозируемая продолжительность жизни без оперативного лечения до 3–5 лет. Такой категории больных рекомендуется активная лечебная тактика – консультация кардиохирурга для решения вопроса о возможности выполнения одного из вариантов оперативного вмешательства (миосептэктомия, имплантация кардиовертера-дефибриллятора, бивентрикулярная стимуляция).

Основу медикаментозной терапии в этой группе составляют препараты с отрицательным инотропным действием – β -адреноблокаторы (метапролол, бисопролол, бетаксолол) в индивидуально подобранных дозировках. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (лосартан, эпросартан) с учетом отсутствия их отрицательного влияния на внутрижелудочковый градиент давления показаны при обструктивной форме заболевания, ингибиторы АПФ (эналаприл, лизиноприл, периндоприл) — при необструктивной форме заболевания. Такая категория больных требует ежегодной госпитализации в специализированный стационар.

Отнесение больного в 3-ю группу свидетельствует о наиболее благоприятном прогнозе; прогнозируемая продолжительность жизни без оперативного лечения более 20 лет. Медикаментозная терапия предполагает применение при асимптомной или малосимптомной форме заболевания верапамила в индивидуально подобранной дозировке, при наличии симптомов заболевания — β -адреноблокаторов (метапролол, бисопролол, бетаксолол) или ингибиторов АПФ (эналаприл, лизиноприл, периндоприл) при отсутствии внутрижелудочковой обструкции. Такая категория больных требует наблюдения и ежегодного обследования в амбулаторных условиях.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

В процессе клинического применения дифференцированного подхода к терапии при использовании предложенной методики оценки вариантов течения первичной ГКМП осложнений не отмечено.