Роль диастолической дисфункции В формировании клинической картины гипертрофической кардиомиопатии

Беленков Ю.Н., Привалова Е.В.,
Каплунова В.Ю., Фомин А.А.
ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова РОСЗДРАВА, Москва

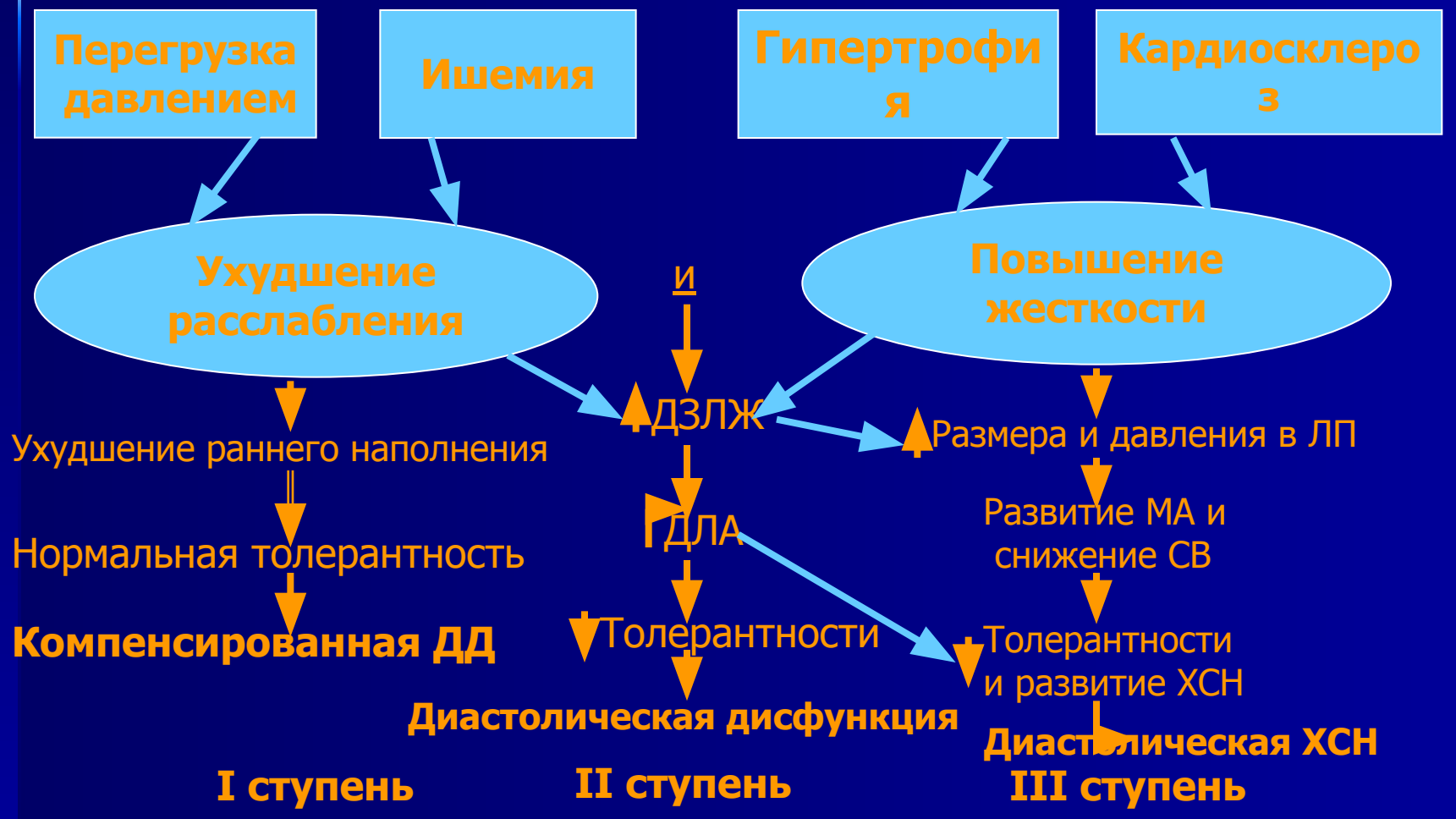
Механизмы диастолы левого желудочка

- **Расслабление миокарда -** активный энергозависимый компонент диастолы.
- **Жесткость миокарда -** пассивный компонент диастолы.
- Дополнительные факторы: эластичность перикарда, межжелудочковое взаимодействие, сократительная способность левого предсердия и давление в нем, открытие митрального клапана, давление заполнения ЛЖ – преднагрузка, постнагрузка, частота сердечных сокращений, возраст, геометрия полсти ЛЖ.

Периоды диастолы левого желудочка

- изоволюметрическое расслабление;
- период раннего диастолического наполнения левого желудочка: фаза быстрого и фаза медленного наполнения;
- период позднего диастолического наполнения левого желудочка, совпадающий с систолой левого предсердия

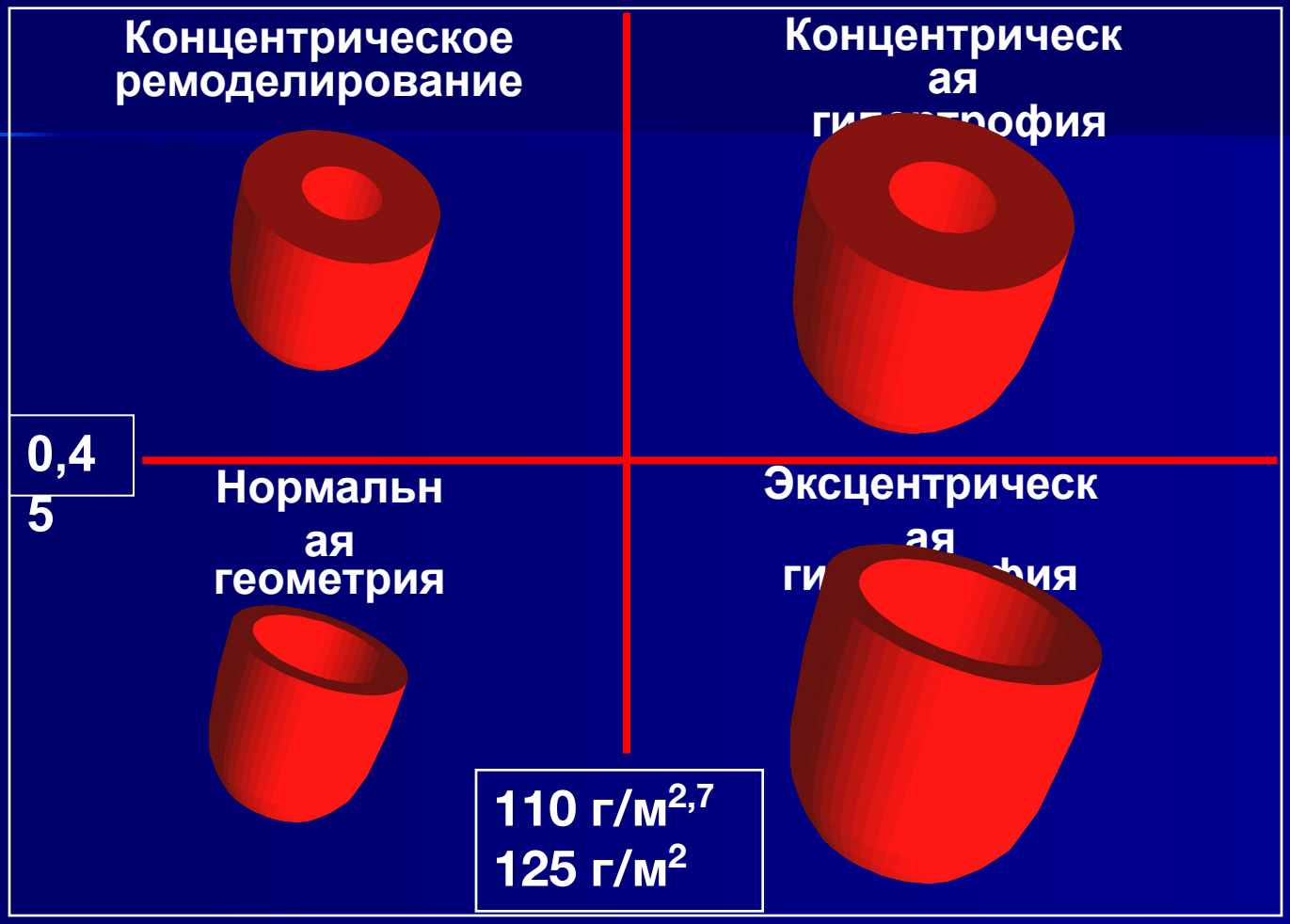
Патофизиология диастолической сердечной недостаточности.
Ю.Н.Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю.Мареев 2001.



Внутрисердечная гемодинамика диастолических нарушений

- Начальные стадии нарушения диастолической функции ЛЖ не сопровождающиеся увеличением конечно-диастолического давления в желудочке, характеризуются **снижением скорости изоволюметрического расслабления и объема раннего диастолического наполнения**. При этом увеличивается объем кровотока во время систолы предсердия (А). На допплерограммах трансмитрального кровотока выявляется **снижение амплитуды пика Е и увеличение высоты пика А.** Это свидетельствует о том, что **большая часть диастолического кровотока вследствие нарушения податливости стенки ЛЖ осуществляется во время активной систолы ЛП**.
- Поздние стадии нарушения диастолической функции ЛЖ сопровождаются ростом конечно-диастолического давления в ЛЖ и давления в левом предсердии и к «псевдонормализации» диастолического наполнения желудочка. Это сопровождается **укорочением фазы изоволюметрического расслабления, ускорением раннего диастолического наполнения (Е) и резким патологическим уменьшением наполнения во время систолы ЛП (А) — *рестриктивным* типом наполнения ЛЖ**

Гипертрофия ЛЖ: геометрическая характеристика



ОПТИМАЛЬНАЯ КАРДИОПРОТЕКЦИЯ

ВЛИЯНИЕ АЛЬДОСТЕРОНА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

повышение синтеза коллагена в миокарде и сосудистой стенке, фиброз миокарда

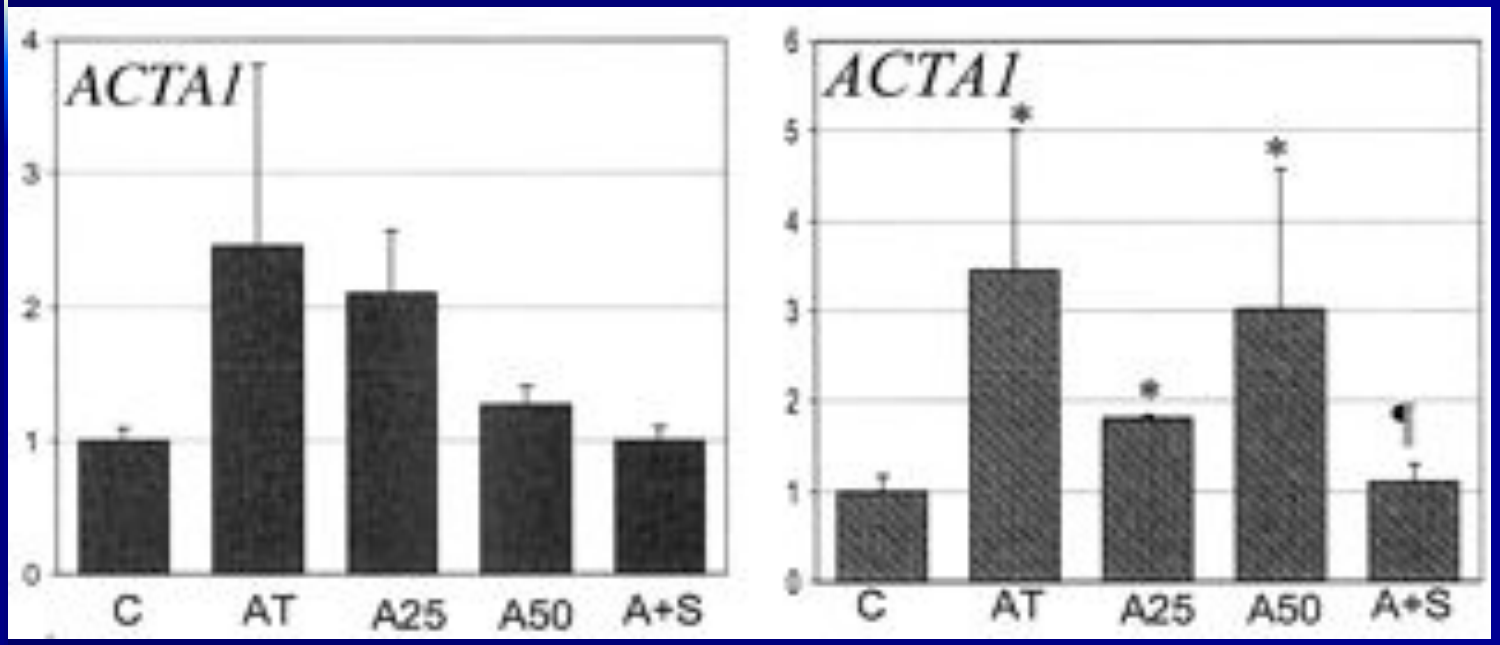
Эндотелиальная дисфункция

Гипертрофия миокарда

Активация факторов роста

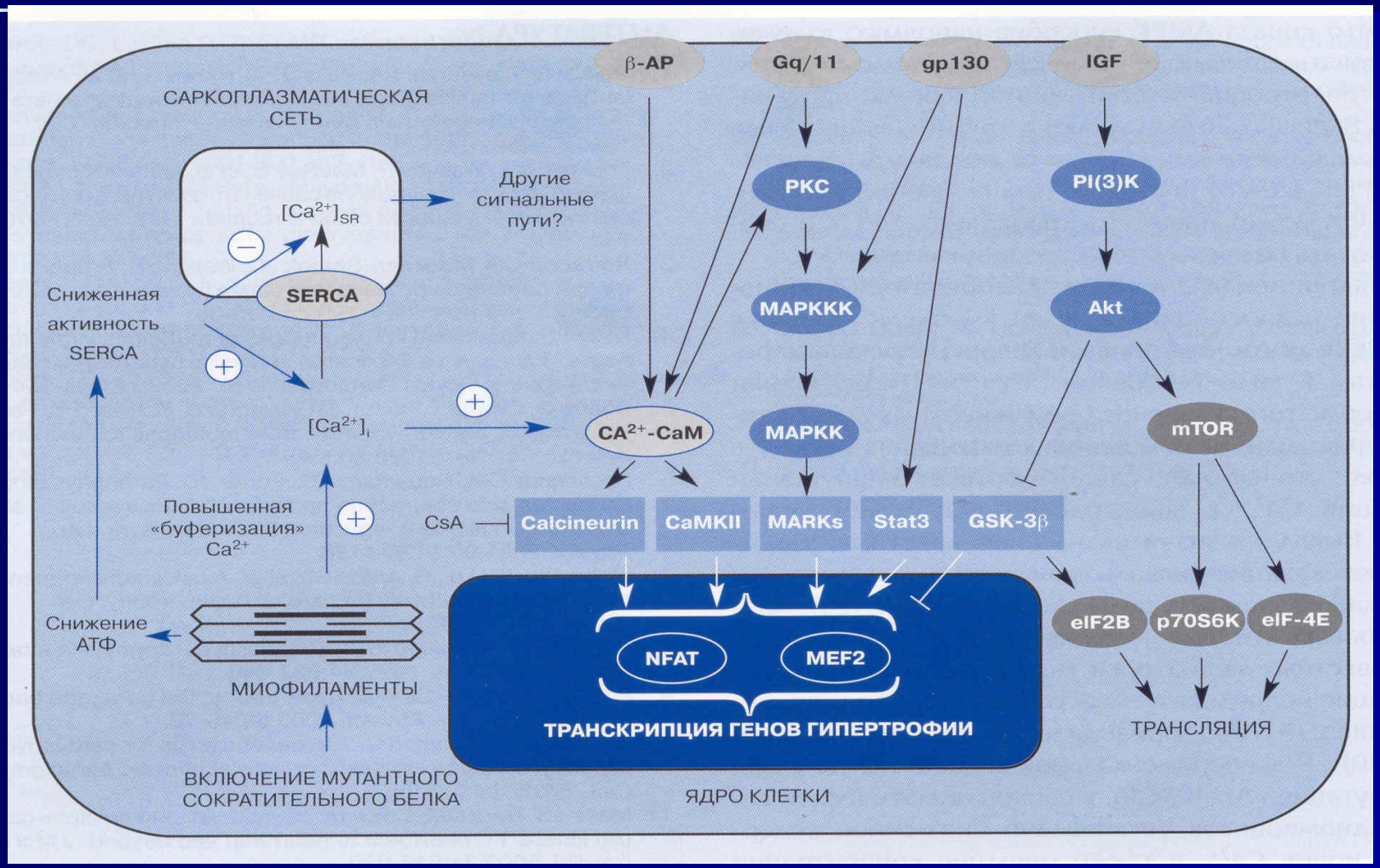
Снижение эластичности сосудистой стенки

Влияние альдостерона на гипертрофию миокарда. Относительный уровень экспрессии маркера гипертрофии (мРНК α-актина - *ACTA1*) через 24 и 48 часов после обработки КМЦ различными дозами альдостерона.



C - КМЦ контрольной группы
AT - КМЦ, обработанные AT II;
A25 и A50 – КМЦ, обработанный альдостероном различной концентрации (25 и 50 nmol/L)
A+S – КМЦ, обработанные альдостероном в присутствии спиронолактона.
****P*<0.05 vs C; ¶*P*<0.05 vs A50.**

Некоторые из известных сигнальных путей развития гипертрофии клетки и возможные механизмы, посредством которых мутации при гипертрофической кардиомиопатии могут приводить к повышению внутриклеточной концентрации йонов кальция в диастолу.



Генетика диастолической дисфункции при гипертрофической кардиомиопатии

- Бета – миозин тяжелые цепи 40% белковой массы клетки, ген располагается на 14 хромосоме, состоит 43 экзонов (38 кодирующих), обеспечивает сократительные и эластичные свойства саркомера;
- а–Тропомиозин, ген располагается на длинном плече 15 хромосомы (15g2). Состоит из 15 экзонов), причина ГКМП в 3-5%;
- Тайтин 10% белковой массы клетки, ген распологается на длинном плече 2 хромосомы (2g31). Состоит из 363 экзонов. Обеспечивает эластические свойства саркомера и реализацию закона Франка-Старлинга;
- Влияние генов модификаторов на диастолическую функцию.

Варианты течения ГКМП

- 1-**стабильное, доброкачественное течение**;
- 2-**внезапная смерть**;
- 3-**прогрессирующее течение**, характеризующееся усилением одышки, слабости, утомляемости, болевого синдрома (атипичные боли/стенокардия), появлением пресинкопальных и синкопальных состояний, нарушением диастолической функции ЛЖ;
- 4-«**конечная стадия**», характеризующаяся неуклонным прогрессированием хронической сердечной недостаточности, обусловленной ремоделированием миокарда и систолической дисфункцией ЛЖ;
- 5-развитие фибрилляции предсердий у больных ГКМП и связанных с ней осложнений (тромбоэмболических) является самостоятельным фактором плохого прогноза у больных ГКМП.

Гемодинамические варианты обструктивной кардиомиопатии

- с наличием субаортальной обструкции в покое (так называемой базальной обструкцией);
- с лабильной обструкцией выходного тракта желудочков, характеризующейся значительными спонтанными колебаниями внутрижелудочкового градиента давления без видимой причины;
- с латентной обструкцией, которая выявляется только при физической нагрузке и провокационных фармакологических пробах .

Цель исследования

- Оценка диастолической функции левого желудочка и ее значимости в формировании клинической картины при гипертрофической кардиомиопатии.

Наблюдаемые группы пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и вторичной гипертрофией миокарда (ВГМ)

ГКМП
n = 110

С обструкцией
n = 7
2

Без обструкции
n =38
(с латентной обструкцией -2)

Асимметричная – n =89
Симметричная - n =21

Ж -53

М -57

Средний возраст:
М _ 48.7 ± 2.26 Ж– 44.88 ± 2.30

46.8 ± 1.6

ВГМ (АГ, СГ)
n = 5

С обструкцией
n = 10

Без обструкции
n = 4
5

Асимметричная - n = 30
Симметричная - n =25

Концентрическая n =40
Эксцентрическая n = 15

Ж -30

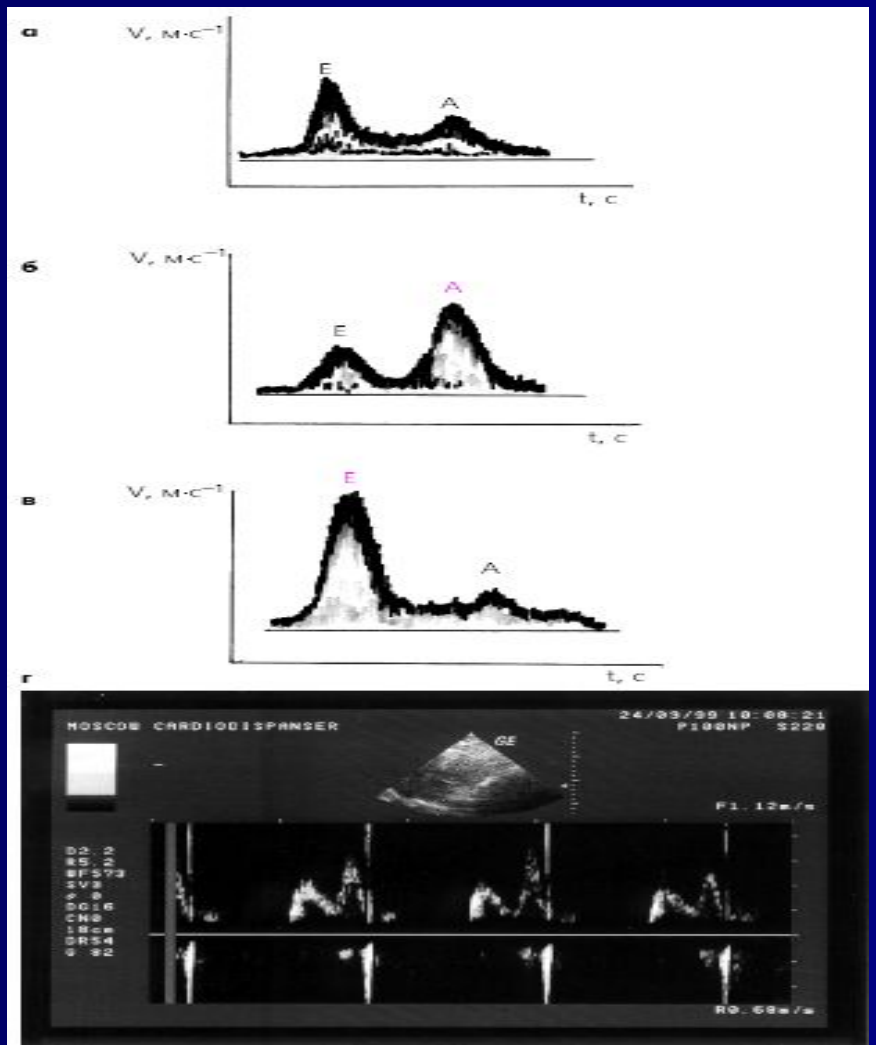
М -25

Средний возраст:
М - 51.18 ± 2.60 Ж- 57.13 ± 2.28

54.6 ±1.76

Определение морфофункционального типа поражения миокарда А.В. Сумароков, В.Ю. Стяжкин

Оценка диастолической функции левого желудочка 1



а — диастолическая функция не нарушена, б — начальные нарушения диастолической функции (преобладает наполнение ЛЖ во время систолы ЛП), в — рестриктивный тип диастолического наполнения, г — допплер-эхокардиограмма больного с признаками диастолической дисфункции ЛЖ. Е — пик диастолического наполнения во время фазы быстрого наполнения ЛЖ, А — пик диастолического наполнения ЛЖ во время систолы левого предсердия.

Оценка диастолической функции левого желудочка 2

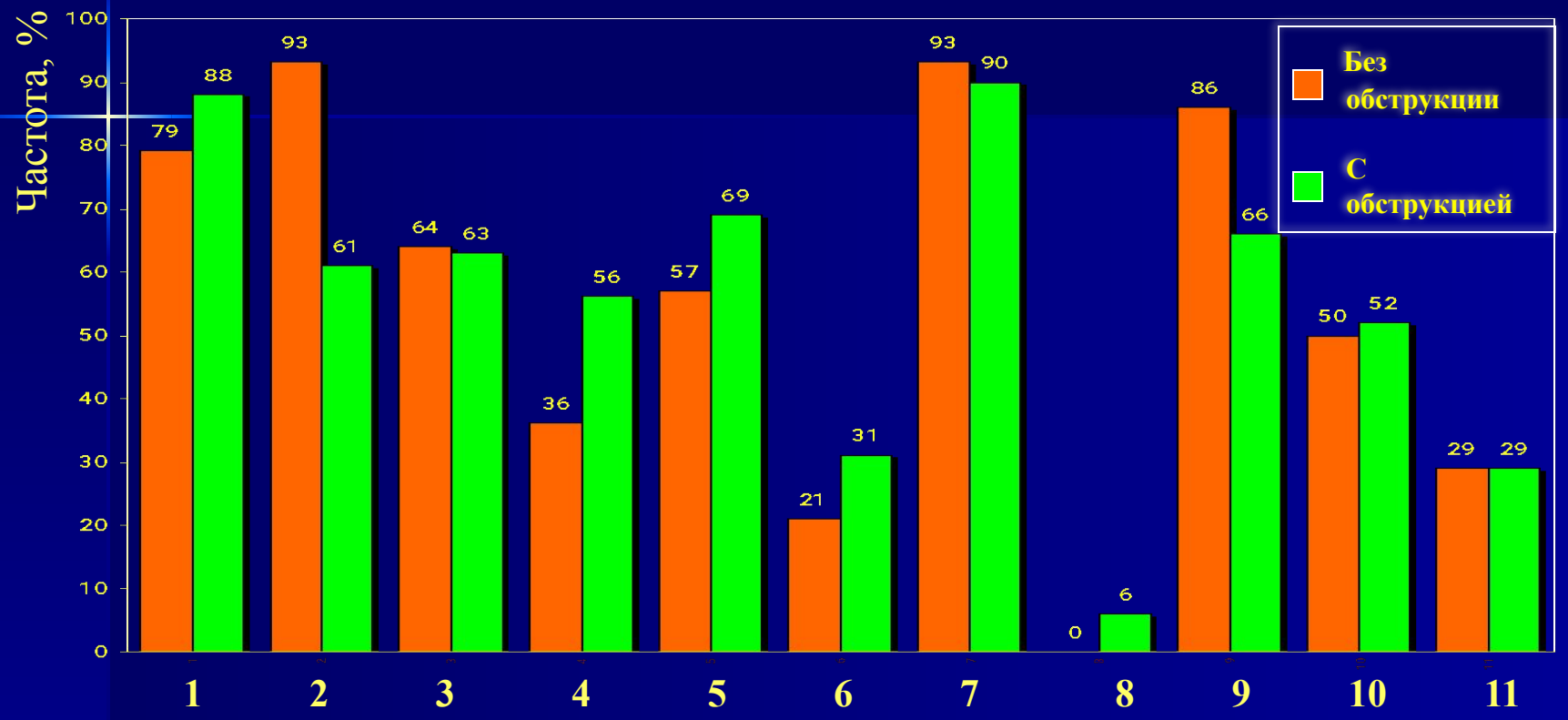
- 1) максимальную скорость раннего пика диастолического наполнения (Е);
- 2) максимальную скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия (А);
- 3) площадь под кривой (интеграл скорости) раннего диастолического наполнения (Е) и предсердной систолы (А);
- 4) время изоволюметрического расслабления ЛЖ (измеряется при одновременной регистрации аортального и трансмитрального кровотока в постоянно-волновом режиме из апикального доступа).

Динамика появления клинических симптомов

№ п/п	Симптомы	Возраст появления М ±м
1	Кардиалгии	39.3 ± 9.4*
2	Слабость (утомляемость)	**39.2 ± 11.2
3	Одышка	40.6 ± 11.5 нд
4	Пароксизмальные нарушения ритма	41.1 ± 5.9 нд
5	Экстрасистолия (желудочковая)	41.2 ± 11.9 нд
6	Экстрасистолия (наджелудочковая)	42.1 ± 10.7 нд
7	Стенокардия	43.9 ± 10.5 нд
8	Головокружение	43.7 ± 11.3 нд
9	Синкопе	**46.2 ± 10.4*
10	Сердечная недостаточность	**46.6 ± 11.3*

Средний возраст появления первых симптомов при ГКМП:
С обструкцией 36.2 ±11.2 Без обструкции 38.3 ±11.7
P>0.05

Зависимость частоты симптомов от наличия обструкции ВОЛЖ у больных с ГКМП



Симптомы

1. Одышка
2. Кардиалгии
3. Стенокардия
4. ХСН
5. Головокружение
6. Синкопе
7. Слабость
8. Постоянная форма МА
9. Желудочковая экстрасистолия
10. Наджелудочковая экстрасистолия
11. Пароксизмальные нарушения ритма

Клинико-эхокардиографические сопоставления при ГКМП - 1

Показатели ЭХО-КГ	ГКМП (симптомы)	Показатели ЭХО-КГ

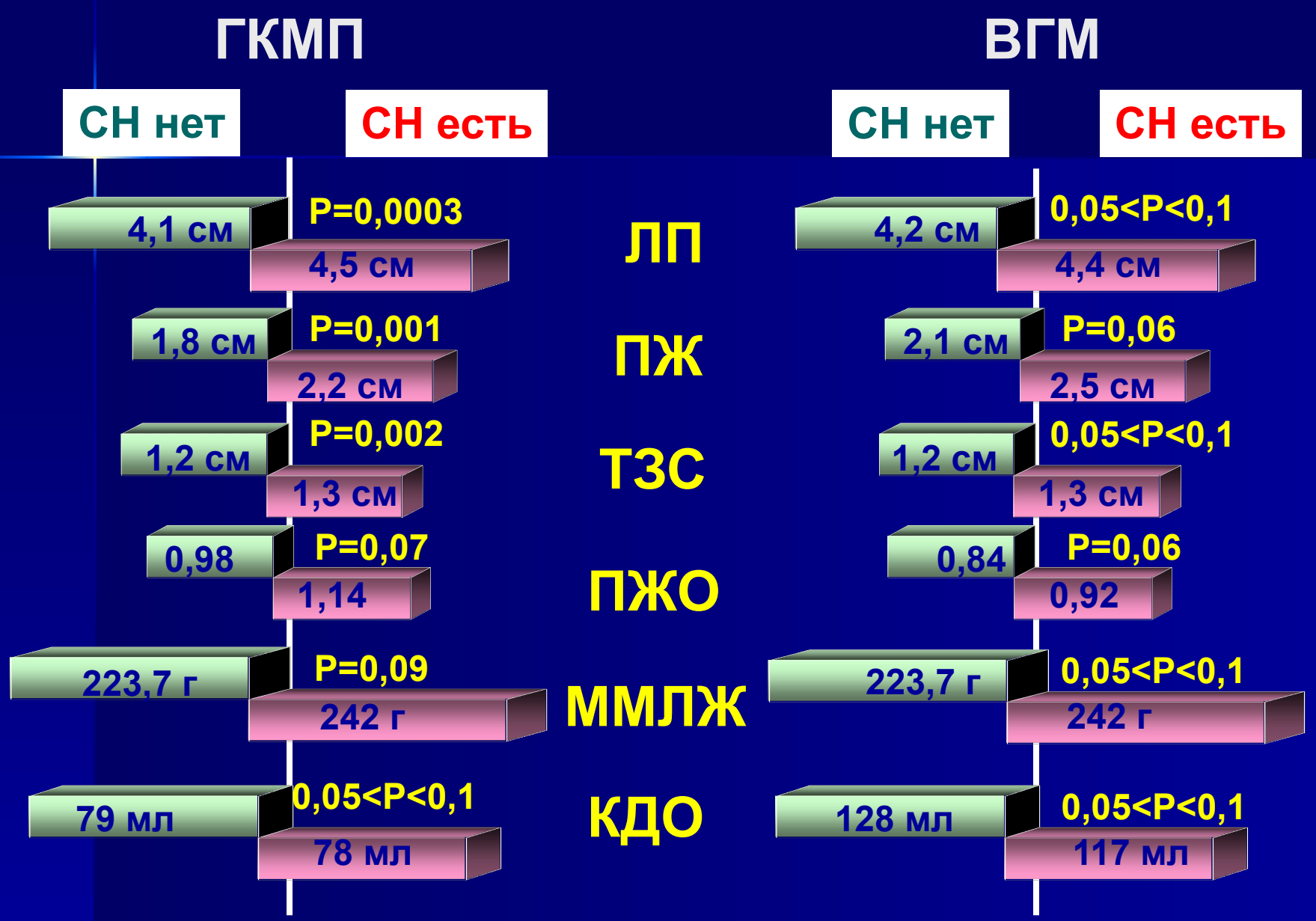
$P \leq 0,05$

Клинико-эхокардиографические сопоставления при ГКМП и ВГМ 2

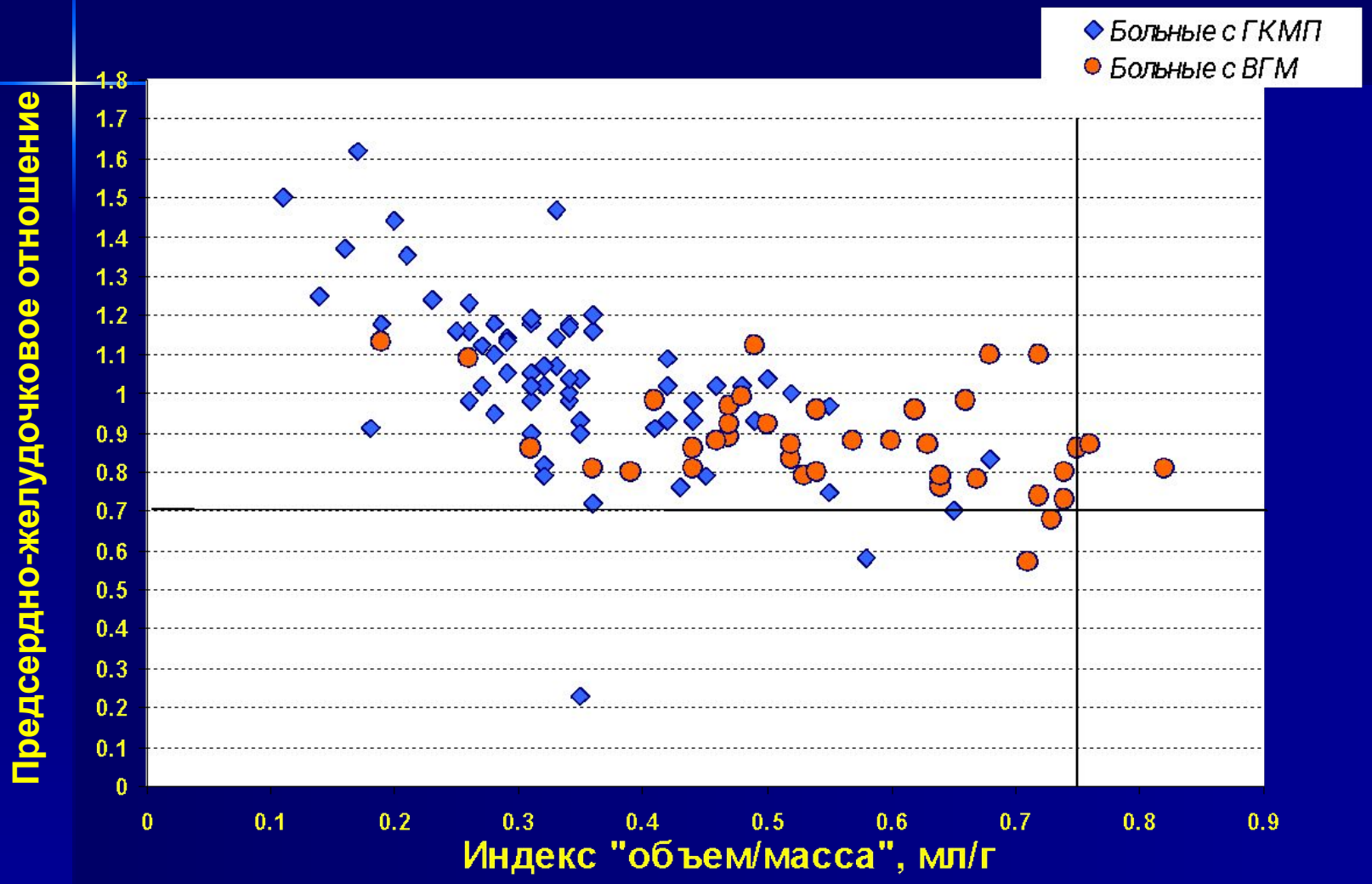
ГКМП

ВГМ

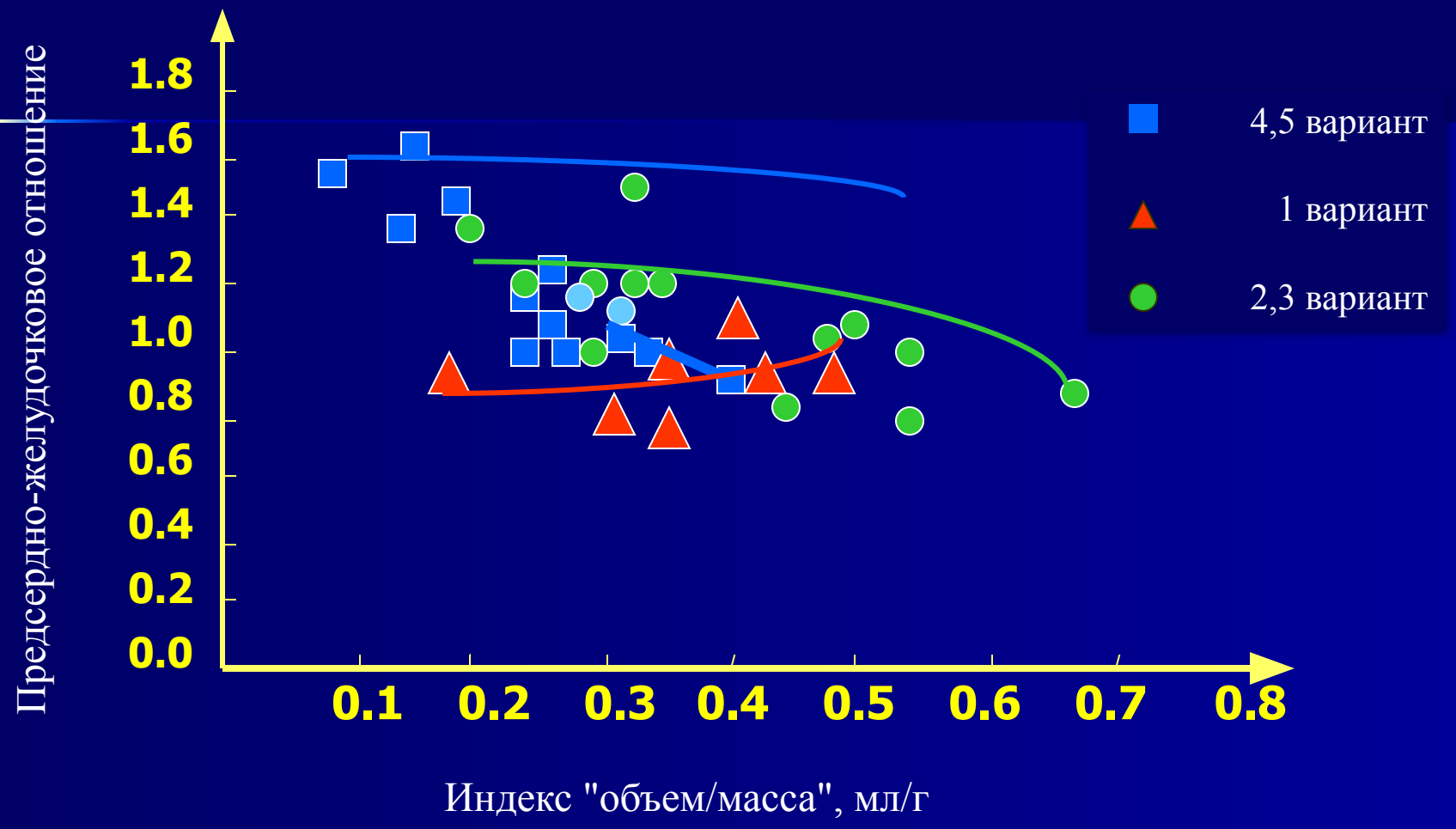
ПАРАМЕТРЫ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ (ЭХО-КГ) ПРИ НАЛИЧИИ И ОТСУТСТВИИ СН



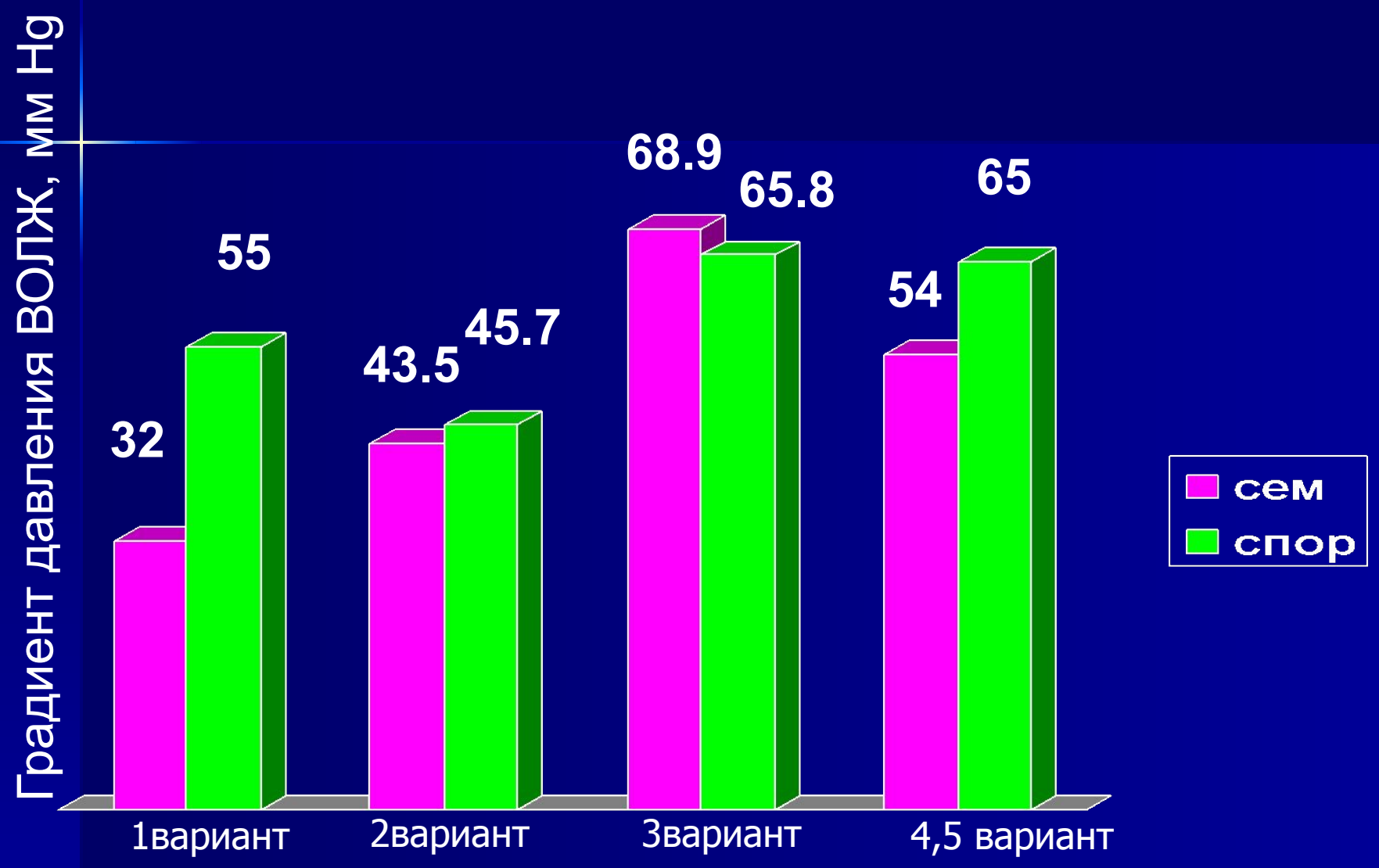
Внутрисердечная гемодинамика при ГКМП и ВГМ



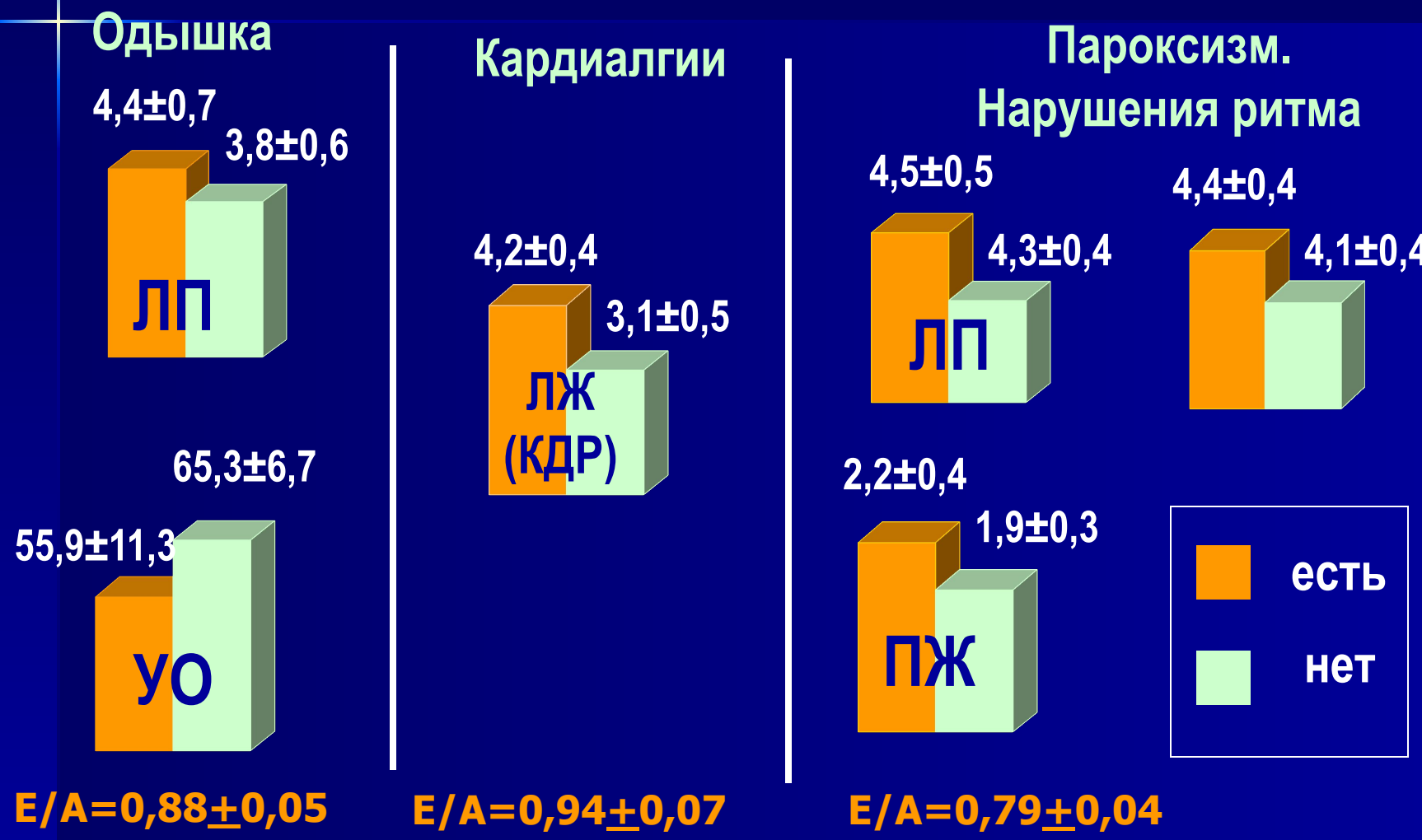
Характеристика внутрисердечной гемодинамики при различных вариантах течения ГКМП



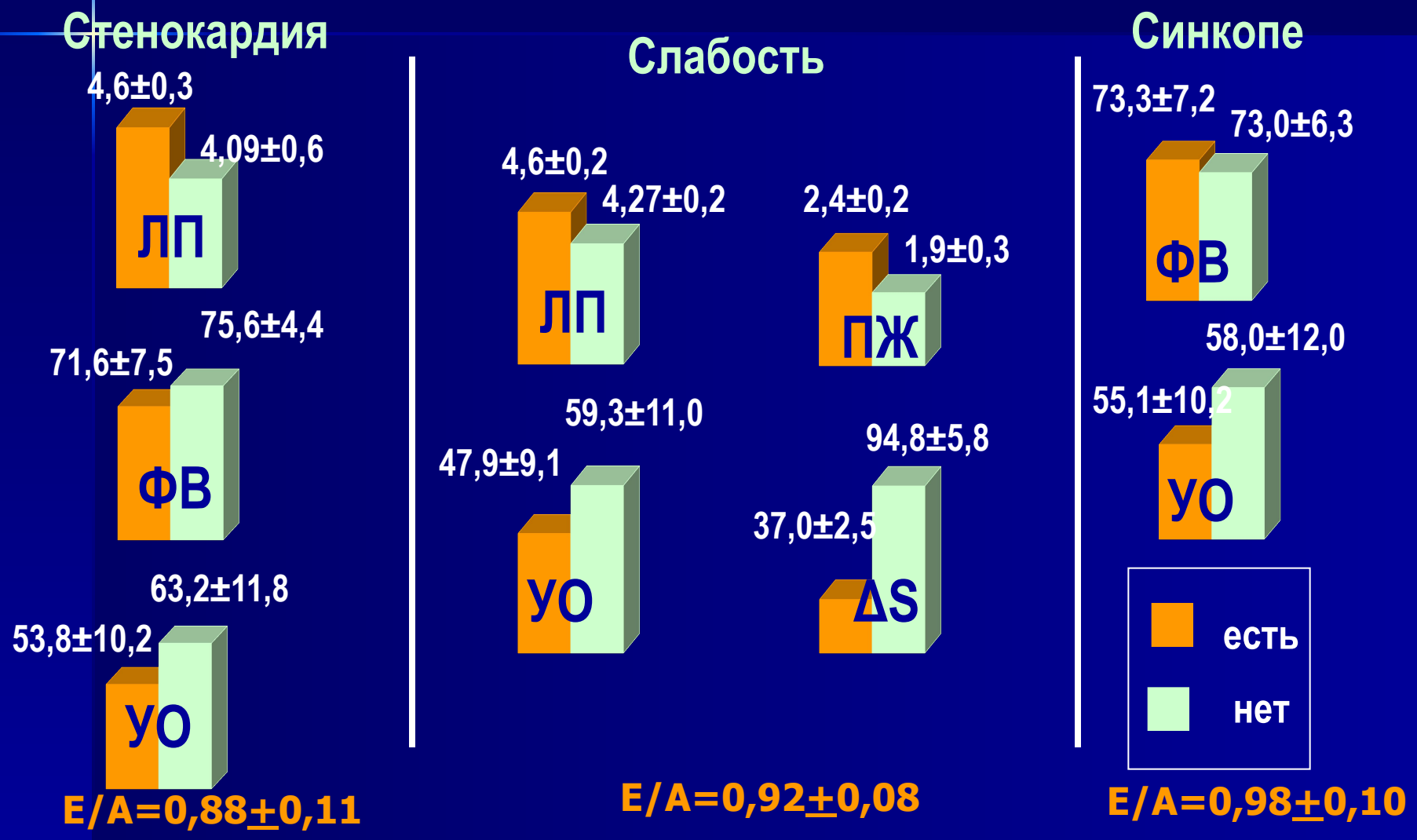
ГВОЛЖ и варианты течения заболевания



Оценка параметров внутрисердечной гемодинамики (ЭХО-КГ) при отсутствии и наличии основных клинических симптомов при ГКМП-1



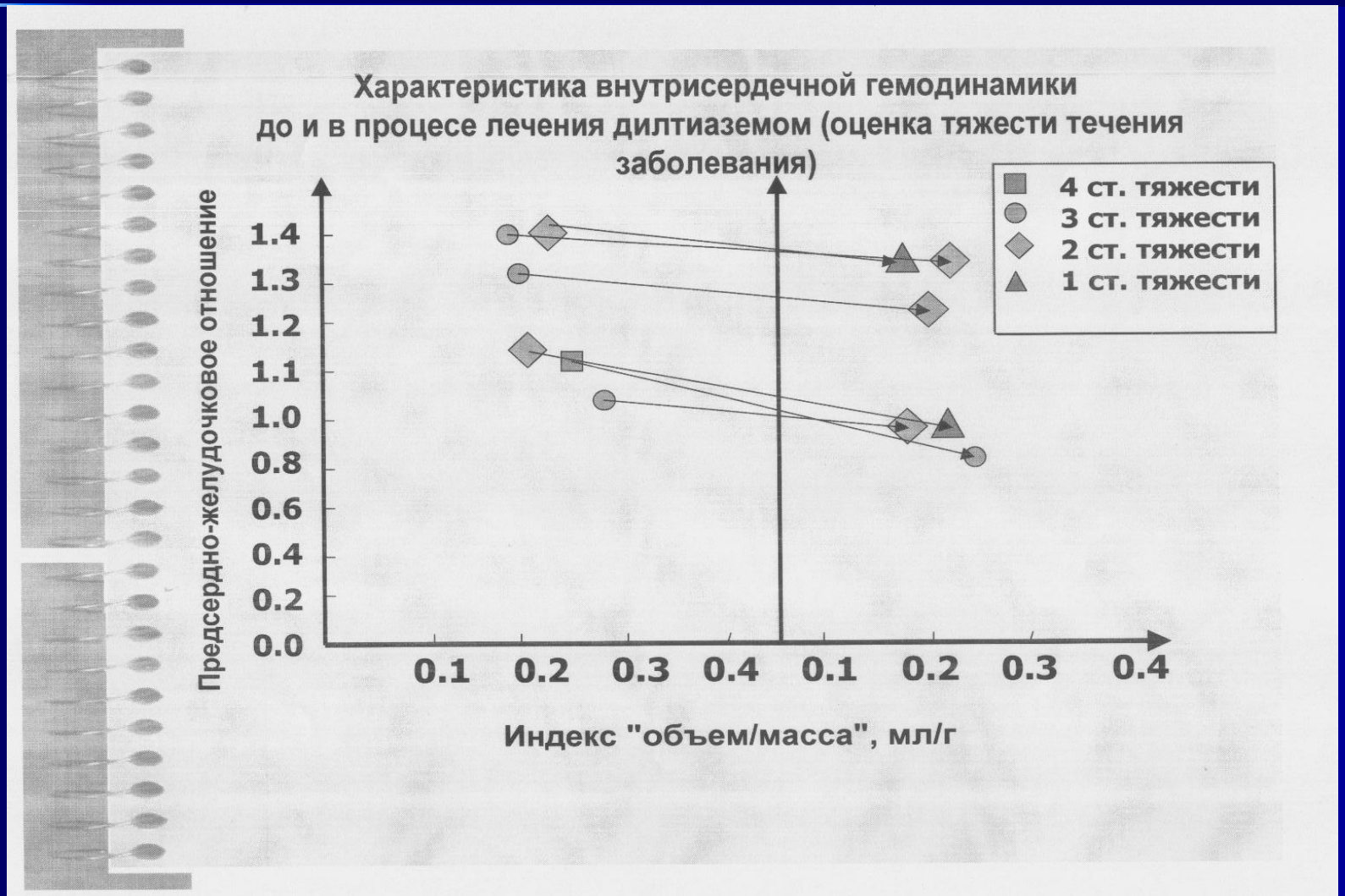
Оценка параметров внутрисердечной гемодинамики (ЭХО-КГ) при отсутствии и наличии основных клинических симптомов при ГКМП-2



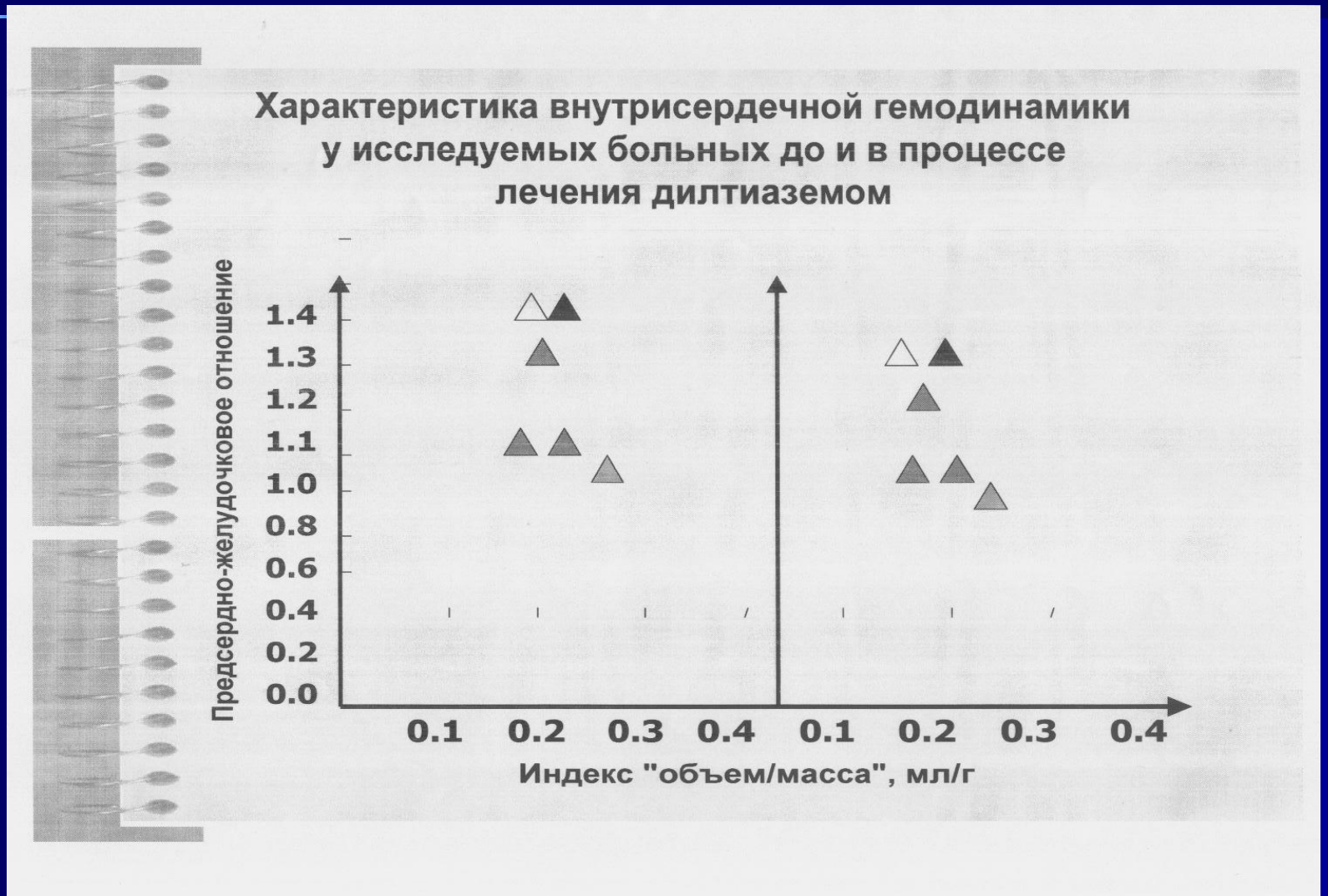
Сопоставление электро-эхокардиографических данных при ГКМП

Показатели ЭХОКГ	ЭКГ признаки	Показатели ЭХОКГ

Лечение дилтиаземом 1



Лечение дилтиаземом 2

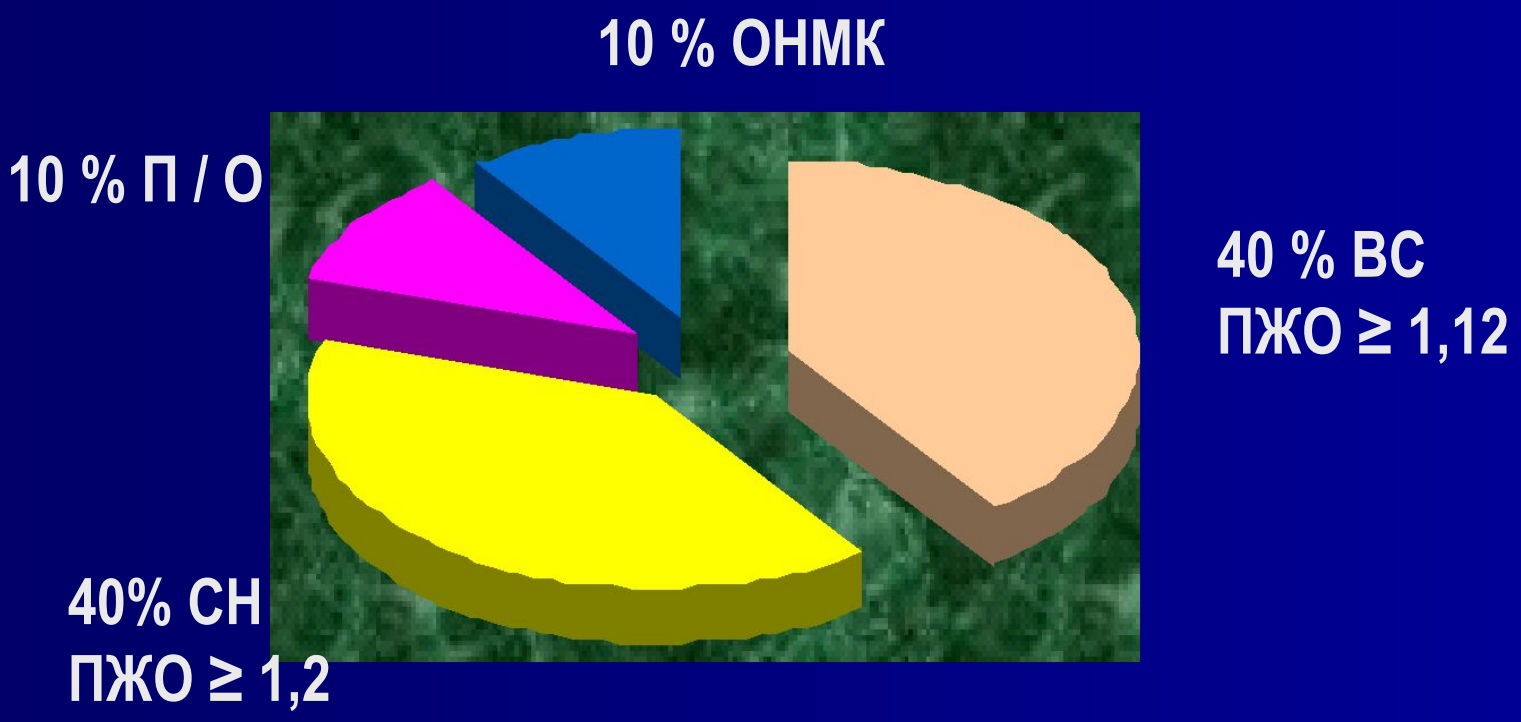


Динамика показателей диастолической функции по результатам хирургического лечения по данным ЭХОКГ (n=21)

	До операции	После операции	P
КДР ЛЖ, мм	41,3±7,3	46,1±5,8	<0,05
Соотношение пиков E/A	0,83±0,6	1,40±0,71	<0,05
Время изоволюметрического расслабления, мсек	125,5±38,9	70,1±12,7	<0,05

Летальность – 2,3 %

Структура летальности



ВЫВОДЫ

- Анализ параметров ремоделирования сердца у больных ГКМП выявил значимость диастолических нарушений в формировании основных клинических симптомов заболевания;
- Повышение показателя предсердно-желудочкового отношения коррелирует с тяжестью течения заболевания, при этом наиболее тяжелые варианты течения отмечены при ПЖО >=1,1.