

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ И МИОКАРДИАЛЬНАЯ КРИПТА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Фролова Ю. В.¹, Дымова О. В.¹, Заклязьминская Е. В.¹, Поляк М. Е.¹, Мершина Е. А.², Синицин В. Е.², Дземешкевич С. Л.¹

Впервые миокардиальные клефты были описаны более 20 лет назад при аутопсии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП): “расщелина” вдоль мышечных волокон межжелудочковой перегородки. На сегодняшний день точная диагностическая и практическая значимость выявления этой патологии не определена. Какой диагностический и практический вклад такая информация вносит в определение тактики лечения пациентов? Ранее мы уже сообщали о неожиданном обнаружении миокардиальной расщелины в сочетании с синдромом Барлоу. В данной работе мы хотим продолжить анализ накопленного собственного опыта клинической работы и сообщить еще о 2 пациентах с диффузно-генерализованной формой ГКМП и внутримыокардиальной криптой.

Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 100–102
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-100-102>

Ключевые слова: миокардиальная крипта (расщелина), диффузно-генерализованная форма ГКМП, расширенная миоектомия, галектин-3, MYBPC3, MYH7.

¹ФГБУ Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва; ²ФГБУ Лечебно-реабилитационный центр Минздрава России, Москва, Россия.

Фролова Ю. В.* — д.м.н., в.н.с., кардиолог, Дымова О. В. — к.м.н., руководитель лаборатории клинической биохимии, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории медицинской генетики, Поляк М. Е. — аспирант лаборатории медицинской генетики, Мершина Е. А. — к.м.н., зав. отделением центра лучевой диагностики, Синицин В. Е. — д.м.н., профессор, руководитель центра лучевой диагностики, Дземешкевич С. Л. — д.м.н., профессор, руководитель отделения.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): julrab@rambler.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, КД — кардиовертер-дефибриллятор, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс.

Рукопись получена 05.01.2017
 Рецензия получена 09.01.2017
 Принята к публикации 16.01.2017

HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY AND MYOCARDIAL CRYPT OF THE LEFT VENTRICLE

Frolova Yu. V.¹, Dymova O. V.¹, Zaklyazminskaya E. V.¹, Polyak M. E.¹, Merzhina E. A.², Sinitsyn V. E.², Dzemeshevich S. L.¹

First time, myocardial clefts were described more than 20 years ago in autopsy of patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM): the “fissure” along muscle fibers in interventricular septum. Currently, the precise diagnostic and practical value of this pathology unknown. What sort of diagnostic and practical impact such information brings into the management evaluation of patients? Previously, we reported on unexpected finding of myocardial fissure together with Barlow syndrome. This article continues analysis of the experience of clinical work and includes reports on 2 patients with diffuse-generalized form of HCM and intramyocardial crypt.

Russ J Cardiol 2017, 2 (142): 100–102
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-100-102>

Key words: myocardial crypt, diffuse-generalized HCM, extended myectomy, galectin-3, MYBPC3, MYH7.

¹V. B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, Moscow; ²Treatment-Rehabilitation Center of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Впервые миокардиальные клефты были описаны более 20 лет назад при аутопсии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП): “расщелина” вдоль мышечных волокон межжелудочковой перегородки [1]. Затем эти малые доброкачественные сердечные аномалии, представляющие собой несквозной, заполняющийся кровью V-или U-образный дефект в миокарде без признаков нарушений его перфузии исследователи обнаружили с помощью МРТ у 81% пациентов с генетически подтвержденной ГКМП [2, 3].

На сегодняшний день, точная диагностическая и практическая значимость выявления этой патологии не определена. Какой диагностический и практический вклад такая информация вносит в определение тактики лечения пациентов?

Ранее мы уже сообщали о неожиданном обнаружении миокардиальной расщелины в сочетании с синдромом Барлоу [4]. В данной работе мы хотим

продолжить анализ накопленного собственного опыта клинической работы и сообщить еще о 2 пациентах с ГКМП и внутримыокардиальной криптой.

Описание наблюдений

Пациент Б., 29 лет, поступил в РНЦХ с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке, эпизоды предобморочных состояний. Из анамнеза — впервые в возрасте 18-ти лет выявили шум в области сердца, тогда же по месту жительства выставлен диагноз ГКМП с признаками обструкции выходного тракта левого желудочка (ЛЖ). При обследовании на ЭКГ — синусовый ритм, 73 уд./мин, PQ 0,18”, QRS 0,12”, QRST 0,40”, признаки перегрузки левого предсердия (ЛП), гипертрофии ЛЖ. На ЭКГ по Холтеру не зарегистрированы пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии, пароксизмы фибрилляции предсердий. Рассчитанный риск внезапной сердечной смерти (ВСС)

в ближайшие 5 лет составил 4,14, в связи с чем КД не был имплантирован. По данным ЭхоКГ ЛП 4,6 см, КДО ЛЖ 86 мл, КСО ЛЖ 16 мл, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 2,2 см, толщина ЗСЛЖ 1,5 см, ФВ 81%. В полости ЛЖ визуализируется несколько аномально расположенных гипертрофированных папиллярных мышц, прикрепляющихся в области апикального сегмента боковой стенки, в систолу происходит облитерация полости ЛЖ, гипертрофированная папиллярная мышца соприкасается с МЖП и боковой стенкой ЛЖ, градиент давления в выносящем тракте ЛЖ (ВТЛЖ) 81 мм рт.ст., створки митрального клапана избыточны, отмечается глубокая коаптация (2 см от уровня фиброзного кольца митрального клапана) створок в полости ЛЖ, передняя створка в систолу соприкасается с базальным сегментом МЖП с формированием митральной недостаточности 3 ст., диастолическая дисфункция ЛЖ 2 типа. По данным МРТ сердца с в/в контрастированием — симметричное утолщение миокарда ЛЖ до 21–22 мм, в систолу полость ЛЖ щелевидной формы, КДО ЛЖ 142 см³, КСО ЛЖ 24 см³, ФВ 83%, в базальном сегменте определяются интрамиокардиальные крипты (рис. 1). В анализах крови — NT-proBNP 37706 (норма <450 пг/мл), галектин-3 — 5,01 (норма <2,28). Больному рекомендован поиск мутаций в генах, ответственных за наиболее частые формы ГКМП, согласно рекомендациям ESC по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии [5]. В результате проведенного обследования был установлен диагноз — ГКМП (диффузно-генерализованная форма) с обструкцией ВТЛЖ, митральная недостаточность III ст., НК III ФК (NYHA).

Седьмого июля 2016г в условиях искусственного кровообращения и холодовой кардиopleгии пациенту была выполнена операция расширенной миоектомии МЖП, резекции гипертрофированных папиллярных мышц ЛЖ, универсальное хордосохраняющее протезирование митрального клапана механическим протезом Carbomedics Optiflow № 29.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Важно отметить, что в послеоперационном периоде отмечено уменьшение градиента в ВТЛЖ с 81 до 12 мм рт.ст., а также улучшение клинического ФК сердечной недостаточности (по данным 6-минутного теста) с III до II.

При гистологическом исследовании иссеченных папиллярных мышц выявлены признаки гиперплазии и гипертрофии кардиомиоцитов — ядра неравномерно крупные, в отдельных участках с перинуклеарными пустотами, феномен “disarray”. При морфологическом исследовании удаленного митрального клапана выявлены признаки соединительнотканной дисплазии — значительное расширение среднего слоя, выраженный дефицит эластических волокон с их неровностью и образованием вакуолей, коллагеновые волокна сформированы неправильно.



Рис. 1. МСКТ сердца пациента Б., 29 лет, с диффузно-генерализованной формой ГКМП до операции расширенной миоектомии; стрелкой указаны миокардиальные крипты.

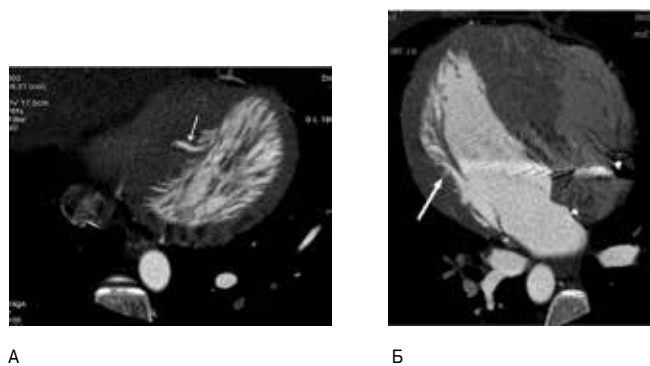


Рис. 2 (А, Б). МСКТ сердца пациента С., 18 лет с асимметричной формой ГКМП после имплантации КД; стрелкой указаны миокардиальные крипты.

Второй клинический пример — пациент С., 18 лет, обратившийся в мае 2015г в поликлинику РНЦХ с жалобами на перебои в работе сердца, быструю утомляемость и общую слабость после умеренных физических нагрузок. С 2008г наблюдается в НИКИ Педиатрии им. академика Ю.В. Вельтищева с диагнозом асимметричная форма ГКМП без обструкции ВТЛЖ. На серии ЭхоКГ, выполненных с 2008 по 2015гг, отмечено увеличение толщины МЖП с 20 мм до 41 мм с максимальным градиентом давления в ВТЛЖ 25 мм рт.ст. По данным МРТ сердца от 23.06.2015г — КДР ЛЖ 4,6 см, КСР ЛЖ 2,5 см, ЛП 2,8 см. По данным МСКТ сердца с контрастированием выявлен в проксимальной трети передней нисходящей артерии протяженный (около 2 см) миокардиальный мостик с деформацией артерии. МЖП в среднем и верхушечном сегментах толщиной до 40 мм, в базальном сегменте определяются интрамиокардиальные крипты (рис. 2). В передне-средних и передне-боковых сегментах толщина миокарда 20–24 мм. Определяется сужение выносящего тракта ЛЖ до 12 мм. В отсроченную фазу контрастирования в гипертрофированных участках миокарда определяются множественные интрамуральные участки пятнистого накопления контрастного препарата, которые отражают наличие интрамиокардиального фиброза. Отмечена выраженная гипертрофия МЖП максимально до 36 мм в среднем сегменте. МЖП имеет

неровные контуры, неоднородность МР-сигнала. Толщина ЗСЛЖ не превышает 1 см. Признаков обструкции ЛЖ и ПЖ не выявлено. В анализах крови BNP — 290,4 (норма 3–59,8 пг/мл), NT-pro BNP — 1850 (норма <450 пг/мл), галектин-3 — 5,89 (норма 0–2,28). 13.07.2015г пациенту для первичной профилактики ВСС (рассчитанный риск ВСС составил 5,35%) был имплантирован кардиовертер-дефибрилятор (КД) Protecta XT DR. С момента имплантации отмечен однократный кратковременный эпизод желудочковой тахикардии, не вызвавший срабатывания имплантируемого КД. Больному был выполнен поиск мутаций в 10 генах (*MYBPC3*, *TAZ*, *TPM1*, *LDB3*, *MYL2*, *ACTC1*, *MYL3*, *MYH7*, *TNNI3* и *TNNT2*), кодирующих саркомерные белки миокарда. Были выявлены две независимые мутации (обе в гетерозиготном состоянии): p.R502Q в гене *MYBPC3* и p.N1327K в гене *MYH7*. Обе замены были ранее описаны как причины ГКМП и их патогенность установлена. В рамках каскадного семейного скрининга планируется генетическое исследование для родственников больного. Важно отметить, что наличие двух мутаций в генах, ответственных за ГКМП, в настоящее время рассматривается как прогностически неблагоприятный фактор, как увеличивающий риск ВСС, так и свидетельствующий в пользу быстрого прогрессирования гипертрофии миокарда [5].

Обсуждение

По данным ряда авторов, встречаемость миокардиальных крипт при проведении МРТ/МСКТ сердца составляет от 2,2% до 6,7%. Чаще всего они диагностируются в 15,6% случаев у пациентов с гипертоническим сердцем, в 15,4% случаев — с миокардитом и в 13,6% — с ГКМП (причем частота выявления выше при подтвержденных генетических мутациях, чем без них) [3, 6]. Кроме того, отмечено, что в 3,6% случаев миокардиальные крипты диагностируются и среди здоровой популяции [6].

ГКМП на сегодняшний день является одним из самых распространенных генетически детерминированных заболеваний миокарда с частотой встречаемости в популяции 1:200 [7]. В приведенных нами клинических наблюдениях мы показали особый морфологический вариант ГКМП, обозначенный как диффузно-генерализованная форма ГКМП [8].

Основной задачей хирургического лечения данного варианта патологии является устранение как внутрижелудочковых перепадов давления, так и увеличение диастолического объема ЛЖ. Как дополнение к реконструктивной операции таким пациентам при высоких рисках развития ВСС имплантируется КД (выбор этапности лечения зависит как от степени риска ВСС, так и от наличия и степени выраженности внутрижелудочковых градиентов давления).

Возможные генетические мутации и патогенез миокардиальных крипт при ГКМП на сегодняшний день изучены не полностью. В то же время, Maron M, et al. в 61% случаев генетически подтвержденной ГКМП диагностировали одномоментное наличие миокардиальных крипт — это позволило им предположить наличие генетической связи между данными патологиями [9]. В пользу этой гипотезы служит и выявление двух мутаций в генах саркомерных белков миокарда у одного из наших пациентов.

Два диагноза, которые вынесены в название статьи, на первый взгляд, могут представляться весьма далекими друг от друга. Вместе с тем, уровень современной высокотехнологической диагностики позволяет все чаще выявлять среди пациентов обе нозологии. На сегодняшний день МРТ/МСКТ сердца позволяет нам безошибочно дифференцировать глубокие миокардиальные крипты от некомпактного миокарда, аневризмы или дивертикула желудочка.

Child N, et al. показали, что выявление миокардиальных крипт возможно среди здоровых людей и рассматривается на сегодняшний день как нормальное физиологическое изменение миокарда и не требует агрессивного оперативного лечения [6].

Для окончательных выводов и более точного определения прогноза у пациентов с наличием миокардиальных крипт необходимо накопление коллективного опыта. Задача настоящей публикации состоит в том, чтобы еще раз обратить внимание практикующих кардиологов на такую проблему как миокардиальные крипты, проблему, которая пока носит только диагностический характер.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке Гранта РНФ № 16-15-10421.

Литература

1. Kuribayashi T, Roberts WC. Myocardial disarray at junction of ventricular septum and left and right ventricular free walls in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1992; 70: 1333-40.
2. Deikina DG, Merzhina EA, Sinitsyn VE. The prevalence and significance of crypts (clefs) of the myocardium revealed by MSCT-coronary angiography. *Diagnostic radiology and radiotherapy.* 2013; 2(4): 52-3. Russian (Д.Г. Дейкина, Е.А. Мершина, В.Е. Синецин. Распространенность и значение расщелин (клефты) миокарда, выявленных при МСКТ-коронарографии. Лучевая диагностика и терапия. 2013; 2(4): 52-3).
3. Petryka J, Baksi A, Prasad S, et al. Prevalence of Inferobasal Myocardial Crypts Among Patients Referred for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging;* March 2014; 259-64.
4. Dzemeshevich SL, Sinitsyn VE, Frolova YV, et al. The myocardial crypt of the left ventricle in combination with the Barlow syndrome. *Kardiologiya.* 2016; 11: 101-3. Russian (Дзёмешевич С.Л., Синецин В.Е., Фролова Ю.В., и др. Миокардиальная крипта левого желудочка в сочетании с синдромом Барлоу. *Кардиология.* 2016; 11: 101-3).
5. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal.* doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
6. Child N, Muhr T, Sammut E, et al. Prevalence of myocardial crypts in a large retrospective cohort study by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014; 16(1): 66.
7. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. New perspectives on the prevalence of Hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 1249-54.
8. Dzemeshevich SL, Zaklyazminskaya EV, Frolova YV. Syndrome of left ventricular hypertrophy. *Russ J Cardiol* 2014; 9: 6-10. Russian (Дзёмешевич С.Л., Заклязьминская Е.В., Фролова Ю.В. Синдром левожелудочковой гипертрофии. *Российский кардиологический журнал.* 2014; 9: 6-10).
9. Maron MS, Rowin EJ, Lin D, et al. Prevalence and clinical profile of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012; 5(4): 441-7.