

© М. В. Туральчук<sup>1</sup>, Г. А. Новик<sup>1</sup>,  
А. Я. Гудкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»

**Резюме.** Рассматривается проблема дифференциальной диагностики гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) и ее синдромов. На основе анализа литературных данных и результатов собственных исследований разработаны алгоритмы дифференциальной диагностики ГКМП и синдромов ГКМП в структуре полиорганной патологии.

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия; синдромы ГКМП в структуре полиорганной патологии; дифференциальный диагноз.

## АЛГОРИТМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ И ЕЕ СИНДРОМОВ

### ВВЕДЕНИЕ

Достижения в области молекулярно-генетических исследований наглядно продемонстрировали важную роль наследственной патологии миокарда в сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у детей и взрослых. Гипертрофическая кардиомиопатия является наиболее хорошо изученным наследственным заболеванием миокарда. Установлена его достаточно высокая распространность среди взрослого населения, составляющая 1 : 500 (0,2%) [3, 6].

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) характеризуется разнообразием молекулярно-генетических механизмов и широким спектром клинико-морфологических проявлений. Открытие мутаций генов саркомерных белков в качестве причины заболевания позволило говорить о ГКМП как о «болезни саркомера» [5, 6]. Однако на сегодняшний день установлено, что мутации в генах саркомерных белков определяются только у 40–60% взрослых пациентов с ГКМП, причем наиболее часто при семейных случаях заболевания [3, 4, 5]. Таким образом, на данный момент наибольшие диагностические трудности связаны именно с дифференциальным диагнозом саркомерных кардиомиопатий и синдромов кардиомиопатий в структуре полиорганной патологии. Исследования взрослой популяции пациентов показали, что при позднем дебюте заболевания (>40 лет) у 9% мужчин и 12% женщин причиной гипертрофического фенотипа, имитирующего ГКМП, является болезнь Фабри [1, 4, 8]. По данным Регистра кардиомиопатий у детей (Pediatric Cardiomyopathy Registry, PCMR), сформированного на североамериканском континенте в 1994 году и включившего 855 детей с ГКМП, структура причин заболевания в детской когорте пациентов выглядит следующим образом: в 74% заболевание считается идиопатическим, в 26% случаев ГКМП состоит в структуре какого-либо синдрома (в 8% случаев — нервномышечных заболеваний, по 9% приходится на врожденные нарушения метаболизма и врожденные полиорганные синдромы) [2, 9]. Причем дебют заболевания на первом году жизни наиболее часто носит синдромальный характер (до 30%) и проявляется более тяжелым течением [2].

Таким образом, важным моментом в классификации кардиомиопатий с гипертрофическим фенотипом является выделение собственно ГКМП, в основе которой лежат саркомерные мутации, и ГКМП в структуре синдромов [5, 7], отличающихся полиорганным поражением (рис. 1).

В большинстве случаев возможности диагностики ограничены экономическими причинами и проведение широкого генетического скрининга у пациентов с гипертрофическим фенотипом невозможно. Разработка клинических дифференциально-диагностических алгоритмов позволяет ограничить объем необходимых генетических исследований.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повысить качество дифференциальной диагностики ГКМП и синдромов ГКМП в структуре полиорганной патологии на основе изучения особенностей клинического течения и морфофункционального состояния миокарда у детей и взрослых пациентов с диагнозом ГКМП.

УДК: 616.127

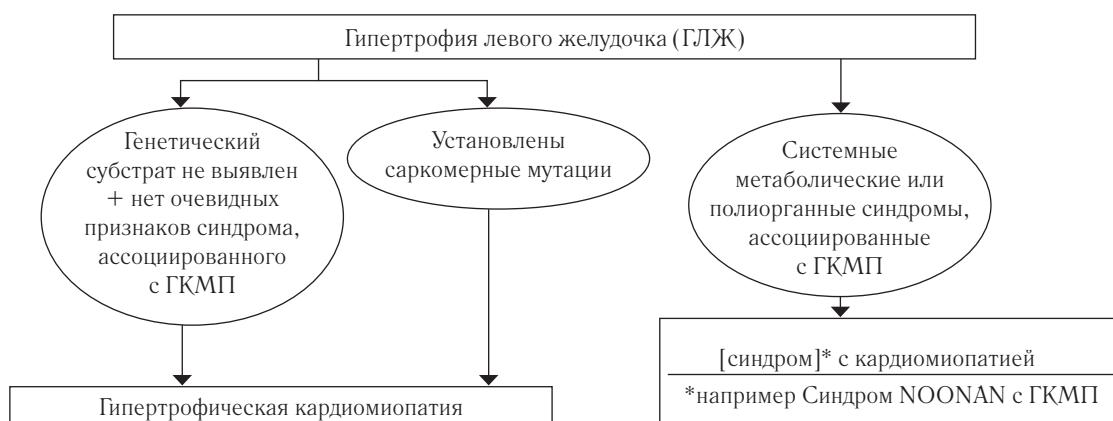


Рис. 1. Классификация ГКМП (по Maron B. et al., 2009)

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 98 пациентов с диагнозом гипертрофическая кардиомиопатия — 29 детей и 69 взрослых. Всем больным проводилось обследование, включающее в себя осмотр, электрокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру и эхокардиографию. Для выявления случаев синдромов ГКМП в структуре полиорганной патологии в каждом случае проводился подробный анализ анамнестических сведений, особенностей клинического течения заболевания, сопутствующей патологии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка особенностей клинического течения и данных инструментального обследования в совокупности с детальным анализом сопутствующей патологии у пациентов с ГКМП позволили выявить 3 случая синдромов ГКМП в структуре полиорганных патологий. У двух пациентов был установлен диагноз ГКМП в структуре врожденных полигенных синдромов детей раннего возраста. У пациента 7 лет с ГКМП, диагностированной на 1-м году жизни, были выявлены симптомы, клинически соответствующие критериям синдрома LEOPARD: L — lentigines (лентиго — пятна на коже цвета кофе с молоком и темно-коричневые «кофейные» пятна), E — electrocardiographic abnormalities (изменения на ЭКГ — нарушения проводимости), O — ocular hypertelorism (глазной гипертелоризм), P — pulmonary stenosis or HCM (пульмональный стеноз или ГКМП), A — abnormalities of genitalia (изменения гениталий — криптоторхизм), R — retardation of growth (задержка роста), D — deafness (глухота — у данного пациента этот признак на момент обследования отсутствовал). У пациента 1,5 лет с ГКМП с критической обструкцией выходного тракта правого желудочка (ВТПЖ), потребовавшей хирургического вмешательства в возрасте 5 месяцев, отмечались

симптомы клинически соответствующие синдрому Noonan: ГКМП с обструкцией ВТПЖ, лицевой диморфизм (птоз, низко посаженные ушные раковины, микрогнатия), гипотрофия, изменения грудной клетки, задержка психического развития, гидронефроз.

Третий случай представлял собой синдром ГКМП в структуре не верифицированного нервно-мышечного заболевания. У пациента 43 лет имела место асимметричная гипертрофия левого желудочка с сигмовидной формой межжелудочковой перегородки (МЖП), латентной обструкцией выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ) и диастолической дисфункцией миокарда по ригидному типу, а также эпилептиформные припадки и признаки прогрессирующей мозжечковой атаксии. Осложнением заболевания были желудочковые нарушения сердечного ритма высоких градаций, протекающие с потерей сознания. Семейный анамнез пациента свидетельствовал о том, что у дочери пациента, с дошкольного возраста, страдающей схожей неврологической симптоматикой, и умершей внезапно в возрасте 14 лет, по результатам патологоанатомического исследования также была выявлена асимметричная гипертрофия миокарда левого желудочка. Это позволило с определенной долей вероятности предположить наличие синдрома ГКМП в структуре наследственного нервно-мышечного заболевания с высоким риском развития внезапной сердечной смерти (ВСС).

Таким образом, по нашим данным, частота синдромов ГКМП составила 3 % среди всей когорты обследованных пациентов с гипертрофическим фенотипом и 10 % среди пациентов детского возраста. Группа синдромов ГКМП в структуре полигенной патологии в когорте пациентов с гипертрофическим фенотипом выделена на основании анализа клинических данных, показателей морфо-функционального состояния миокарда, с учетом вклада сопутствующей патологии. Выделение данной группы пациентов необходимо для оптимизации отбора пациентов

Таблица 1

Алгоритмы дифференциальной диагностики ГКМП и синдромов ГКМП в структуре полиорганной патологии у детей и взрослых

Признак	Саркомерные ГКМП	Гипертрофический фенотип при врожденных полиорганных синдромах	Гипертрофический фенотип при болезнях накопления	Гипертрофический фенотип при нервно-мышечных заболеваниях
Тип наследования	Аутосомно-домinantный	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-цепленный	Аутосомно-домinantный
Семейный анамнез	ВСС, КМП	Как правило, не отягощен	КМП, поражение разных органов и систем	Заболевания нервно-мышечной системы, ВСС, КМП
Возраст дебюта	Любой	Преимущественно первый год жизни	В зависимости от основного заболевания	Как правило, после 10 лет
Степень гипертрофии	Разнообразна	Как правило, выраженная	Выраженная, особенно при мутациях LAMP2	Как правило – умеренная
Локализация гипертрофии, морфология МЖП	Преимущественно среднежелудочковая гипертрофия МЖП	Нередко вовлечение правого желудочка	Среднежелудочковая гипертрофия МЖП, может быть симметричная ГЛЖ	Максимум в верхней трети МЖП (сигмовидная МЖП)
Обструкция	Разнообразна	Характерна обструкция ВТПЖ и/или ВТЛЖ	Не характерна	Как правило – умеренная обструкция ВТЛЖ
Электрофизиологические нарушения	Желудочковые тахикардии (ЖТ) ФП	ЖТ Нарушения проведения	WPW Нарушения проведения	Синдром ранней реполяризации желудочеков ЖТ
Морфологические изменения	Дезорганизация КМЦ (disarray), Фиброз	Гипертрофия КМЦ, в отсутствие disarry и фиброза	Вакуолизация, накопление гликогена	?
Прогрессирующая ХСН	Не типична	Не типична	Типична, особенно при мутациях LAMP2	Не типична
Физическое развитие	Без особенностей	С отставанием	Отставание при раннем дебюте	Без особенностей
Признаки полиоргального поражения	Отсутствуют	Стигмы дизэмбриогенеза, поражение кожи, аномалии и пороки развития внутренних органов	Могут присутствовать в различных сочетаниях прогрессирующее поражение почек, ЖКТ, дыхательной системы, ЦНС, мышц	Поражение нервной (судорожные припадки, атаксия) и/или мышечной систем (миопатия)

для генетической верификации диагноза в будущем. Постановка окончательного диагноза повысит эффективность врачебной тактики, основанной на своевременном назначении этиопатогенетической терапии и профилактики осложнений.

На основе анализа клинического течения заболевания, данных инструментального исследования пациентов с синдромами ГКМП и сведений литературы мы предприняли попытку разработать алгоритм дифференциальной диагностики ГКМП и синдромов ГКМП в структуре полиорганной патологии (табл. 1).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипертрофический фенотип как часть какого-либо синдрома — не редкое явление, составляющее, по данным литературы, до 26% случаев ГКМП среди пациентов детского возраста. Преобладание кардиальных проявлений заболевания может привести к гипердиагностике случаев собственно ГКМП. Однако тщательный анализ анамнестических данных и сопутствующей патологии помогает выявить при-

знаки того или иного синдрома. Это позволяет отобрать пациентов для прицельного генетического исследования, провести генетическое консультирование семьи и выбрать оптимальную тактику ведения таких пациентов, используя данные мирового опыта.

Каждый выявленный случай ГКМП требует тщательной оценки сопутствующей патологии для исключения синдромов ГКМП в структуре полиорганных заболеваний. Установление диагноза ГКМП в раннем детском возрасте должно определять показания к дифференциальной диагностике ГКМП и гипертрофического фенотипа в структуре врожденных полиорганных синдромов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Chimenti C., Pieroni M. et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. – 2004. – Vol. 110(9). – P. 1047–1053.
- Colan Steven D., Lipshultz Steven E., Lowe April M. et al. Epidemiology and Cause-Specific Outcome of Hypertrophic Cardiomyopathy in Children Findings From

- the Pediatric Cardiomyopathy Registry // Circulation – 2007. – Vol. 115. – P. 773–781
3. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O., Derni J.A. et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Diagnosis and Treatment of Hypertrophic cardiomyopathy // Circ. published online November 8, 2011.
  4. Hoffmann B., Mayatepek E. Fabry disease—often seen, rarely diagnosed // Dtsch Arztebl. Int. – 2009. – Vol. 106 (26). – P. 440–447.
  5. Keren Andre, Syrris Petros, McKenna William J. Hypertrophic cardiomyopathy: the genetic determinants of clinical disease expression // Nature clinical practice cardiovascular medicine. – 2008. – Vol. 5. – P. 158–168.
  6. Maron B., McKenna J. et al. ACC/ESC Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy // JACC. – 2003. – Vol. 42. – P. 1–27.
  7. Maron Barry J., Seidman Christine E. et al. How should hypertrophic cardiomyopathy be classified? // Circ. Cardiovasc Genet. – 2009. – Vol. 2. – P. 81–86.
  8. Veinot J.P. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardio-
  - myopathy // Circulation. – 2002. – Vol. 106 (15). – P. 1407–1411.
  9. Wilkinson James D. et al. The Pediatric Cardiomyopathy Registry: 1995–2007 // Prog. Pediatr. Cardiol. – 2008. – Vol. 25 (1). – P. 31–36.

#### THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS ALGORITHMS OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY AND HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY SYNDROMES

Turalchuk M.V., Novik G.A., Goodkova A.Ya.

◆ **Resume.** The differential diagnosis in HCM patients is discussed. Literature data and results of 98 hypertrophic cardiomyopathy patients examination are given. The differential diagnosis algorithms for HCM and HCM syndromes are proposed.

◆ **Key words:** hypertrophic cardiomyopathy; hypertrophic cardiomyopathy syndrome; differential diagnosis.

#### ◆ Информация об авторах

**Туральчук Марина Витальевна** – к. м. н., ассистент, кафедра педиатрии им. профессора И. М. Воронцова. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ten\_puppies@mail.ru.

**Новик Геннадий Айзикович** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии им. профессора И. М. Воронцова ФПК и ПП. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.  
E-mail: ga\_novik@mail.ru.

**Гудкова Александра Яковлевна** – д. м. н., профессор, зав. лабораторией кардиомиопатий. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: alexagood-1954@mail.ru.

**Turalchuk Marina Vitalyevna** – MD, PhD, Assistant Professor. Pediatrics Dept. named after Professor I. M. Voroncov, Faculty of Postgraduate Education. St.Petersburg State Pediatric Medical University. 22 Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: ten\_puppies@mail.ru.

**Novik Gennadiy Ayzikovich** – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Pediatrics Dept. named after Professor I. M. Voroncov, Faculty of Postgraduate Education. St.Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: ga\_novik@mail.ru.

**Goodkova Aleksandra Yakovlevna** – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head Laboratory of cardiomyopathies. St. Petersburg State Medical University n. a. acad. I.P. Pavlov 6-8 Lva Tolstogo Str., St.Petersburg, 197022, Russian Federation. E-mail: alexagood-1954@mail.ru.