

**ГБОУ ВПО «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф.ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
КАФЕДРА КАРДИОЛОГИИ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ПО**

**РЕФЕРАТ НА ТЕМУ: Гипертрофическая кардиомиопатия**

**Проверила:**

доц., к.м.н.,

Кузнецова О.О.

**Выполнил:**

клинический ординатор

2 года обучения

Андреев Д.А.

Красноярск, 2018 год

**Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП)** - преимущественно генетически обусловленное заболевание мышцы сердца, сопровождающееся комплексом специфических морфофункциональных изменений, характеризующееся массивной (более 1,5 см) гипертрофией миокарда левого и/или в редких случаях правого желудочка, чаще асимметрического характера за счёт утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП) с частым развитием обструкции выходного тракта ЛЖ, что не может объясняться исключительно повышением нагрузки давлением.

Гипертрофическая кардиомиопатия определяется наличием утолщения стенки левого желудочка (ЛЖ), что не может объясняться исключительно повышением нагрузки давлением.

По современным представлениям ГКМП является преимущественно генетически обусловленным заболеванием мышцы сердца, характеризующимся комплексом специфических морфофункциональных изменений и неуклонно прогрессирующим течением с высокой угрозой развития тяжелых, жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС). ГКМП характеризуется массивной (более 1,5 см) гипертрофией миокарда левого и/или в редких случаях правого желудочка, чаще асимметрического характера за счёт утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП) с частым развитием обструкции выходного тракта ЛЖ при отсутствии известных причин (артериальная гипертония, пороки и специфические заболевания сердца). Типичными являются морфологические изменения: массивная гипертрофия миокарда, аномалия архитектоники сократительных элементов миокарда (гипертрофия и дезориентация мышечных волокон), фибротические изменения мышцы сердца, патология мелких интрамиокардиальных сосудов. Нередко заболевание распознается случайно во время медицинских освидетельствований. ГКМП может диагностироваться в любом возрасте от первых дней до последней декады жизни независимо от пола и расовой принадлежности, однако преимущественно заболевание выявляется у лиц трудоспособного возраста в наиболее активном в творческом и физическом плане периоде жизни, что определяет особую социальную важность этой проблемы. Симптомы болезни разнообразны и малоспецифичны. Основные причины смерти больных ГКМП: ВСС, сердечная недостаточность, тромбоэмболии. Ежегодная смертность больных ГКМП колеблется в пределах от 1 до 6%: у взрослых больных составляет 1-3%, а в детском и подростковом возрасте, у лиц с высоким риском ВСС - 4 - 6 %. Диапазон клинических проявлений крайне велик: от бессимптомных до неуклонно прогрессирующих и трудно поддающихся медикаментозному лечению форм, сопровождающихся тяжёлой симптоматикой. При этом первым и единственным проявлением заболевания может стать внезапная сердечная смерть.

Основным методом диагностики остается эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ). В настоящее время особое место занимают современные визуализирующие методики, в частности магнитно-резонансная томография (МРТ), обладающая большей разрешающей способностью и позволяющая получить более точную информацию о структурных нарушениях в сердце.

## Этиология и патогенез

Общепризнанной является концепция о наследственной природе ГКМП. В литературе широкое распространение получил термин «семейная гипертрофическая «кардиомиопатия». Большинство (не менее 60%) всех случаев заболевания являются наследуемыми, при этом основным типом наследования является аутосомно-доминантный при разной степени пенетрантности и с 50%-ым риском передачи потомкам. Оставшиеся случаи объясняются мутациями *de novo*, но внешне спорадические случаи, когда у пациента нет родственников, болеющих ГКМП или имеющих гипертрофию миокарда, могут появляться в связи с неполной пенетрантностью заболевания у родителей или, реже, при аутосомно-рецессивном наследовании. Считается, что большинство, если не все случаи спорадической ГКМП, также имеют генетическую причину, то есть, вызваны случайными и/или неустановленными мутациями.

ГКМП является генетически гетерогенным заболеванием, причиной которого являются около 1500 описанных к настоящему времени мутаций нескольких генов, кодирующих белки сердечного саркомера и некоторые несаркомерные белки. Типичная картина заболевания рассматривается как генетически обусловленная болезнь сердечного саркомера.

К настоящему времени известны 11 белковых компонентов, выполняющих сократительную, структурную или регуляторную функции, дефекты которых наблюдаются при ГКМП (табл. 1). Причём в каждом гене множество дефектов могут быть причиной заболевания (полигенное мультиаллельное заболевание).

**Таблица 1.** Основные генетические детерминанты ГКМП

65-85% всех мутаций	Около 15 - 20 % всех мутаций
тяжелая цепь бета-миозина ~ 35-45% миозин-связывающий белок С ~ 15-20% тропонин Т ~ 15-20%	- эссенциальная и регуляторная легкие цепи миозина - альфа-тропомиозин - альфа-актин - сердечный тропонин I - тяжелая цепь альфа-миозина - титин - тропонин С

Описанные при ГКМП генетические дефекты характеризуются высокой популяционной специфичностью, разной степенью пенетрантности, выраженностью морфологических и клинических проявлений. К наиболее частым причинам заболевания в странах Западной Европы и США относятся мутации в генах тяжелой цепи бета-миозина и миозин-связывающего белка С, при этом в каждой популяции вклад различных генов в заболеваемость неодинаков.

Российская популяция характеризуется значительной национальной и генетической гетерогенностью. На её формирование оказали влияние различные этногенетические процессы, происходившие на обширном географическом пространстве в течение ряда веков, включавшие многочисленные миграции, смешивание и интеграцию. Мутации в гене  $\beta$ -МНС играют важную роль в этиологии ГКМП у российских пациентов, однако это далеко не единственный ген, ответственный за развитие заболевания. Для определения стратегии ДНК-диагностики ГКМП в России необходимо определить роль других кандидатных генов и идентифицировать ещё неизвестные локусы, этиологически связанные с развитием заболевания.

От 5 до 10% взрослых случаев развиваются в результате других заболеваний, включая наследственные метаболические и нервно-мышечные заболевания, хромосомные аномалии и генетические синдромы. Целый ряд наследственных нарушений метаболизма и болезней накопления, как правило, манифестирующиеся в детском и молодом возрасте, могут имитировать фенотип и клиническую картину ГКМП. Патологические состояния, преимущественно имеющие системные проявления, рассматриваются в качестве синдрома, включающего признаки гипертрофии миокарда. В эту группу относятся митохондриальные нарушения, наследственные метаболические заболевания: болезнь Андерсона-Фабри, гликогенозы; болезни, вызванные мутациями в генах, кодирующих регуляторную субъединицу  $\beta_2$  АМФ-активированной протеинкиназы (PRKAG2) или X-связанный лизосом-ассоциированный ген, кодирующий мембранные белки (LAMP2, болезнь Данона); синдромы мальформаций: синдромы LEOPARD, Нунана, Костело; нервно-мышечные заболевания (атаксия Фридрейха). Некоторые пациенты страдают негенетическими заболеваниями, которые могут имитировать наследственные формы, например, амилоидоз сердца.



**Рисунок 1. Основные патогенетические факторы развития ГКМП**

### **Классификация ГКМП**

В зависимости от наличия или отсутствия градиента систолического давления в полости ЛЖ, ГКМП разделяют на:

- обструктивную
- необструктивную

Что определяет клиническую картину и имеет важное практическое значение при выборе тактики лечения.

Сегодня не существует единой классификации ГКМП.

При этом выделяются семейная (семейный анамнез) и спорадическая формы заболевания. Морфологический принцип предполагает разделение в зависимости от локализации и выраженности гипертрофии (табл. 2)

**Таблица 2.** Классификация ГКМП в зависимости от локализации гипертрофии (E.D. Wigle)

	%
<b>I. Гипертрофия ЛЖ:</b>	
<b>А) Асимметрическая гипертрофия, в том числе:</b>	?
- гипертрофия МЖП	90%
- среднежелудочковая гипертрофия	? 1%
- апикальная (верхушечная) гипертрофия	? 3%
- гипертрофия свободной латеральной или задней части МЖП	? 1%
<b>Б) Симметрическая (концентрическая) гипертрофия</b>	? 5%
<b>II. Гипертрофия правого желудочка (редко в сочетании с гипертрофией ЛЖ)</b>	? 1%

Возможные варианты: гипертрофия базального отдела, передней, переднебоковой, задней части МЖП, диффузная гипертрофия МЖП. В зависимости от наличия или отсутствия обструкции ВТЛЖ в покое и при нагрузке выделяют следующие варианты ГКМП.

- обструктивный (обструктивная ГКМП): градиент давления в ВТЛЖ > 30 мм рт.ст. с развитием субаортальной или среднежелудочковой обструкции;

- латентный (градиент давления ВТЛЖ < 30 в покое и > 30 мм рт. ст. при нагрузке);

- необструктивный (градиент давления ВТЛЖ < 30 в покое и при нагрузке).

Подразделение больных по принципу локализации и выраженности гипертрофии, наличия и тяжести обструкции ВТЛЖ имеет важное клиническое значение, влияет на выбор тактики лечебных мероприятий.

### **Диагностика**

#### **Диагностика при ГКМП и обследование пациентов включает следующее:**

1. выяснение жалоб и сбор анамнеза (особое внимание к семейным и аспектам наследственности)
2. физикальное обследование
3. лабораторные методы исследования: более простые на первом этапе и сложные – на втором этапе обследования (по показаниям)

4. инструментальные методы исследования: более простые на первом этапе и сложные – на втором этапе обследования (по показаниям)
5. стратификация риска ВСС.

### **Жалобы и анамнез**

У всех больных рекомендован детальный анализ жалоб и анамнеза. Особое внимание рекомендуется обратить на высокую вероятность семейного генеза болезни. Рекомендуется обратить особое внимание на жалобы на одышку, ощущение сердцебиения, разнообразные болевые ощущения в сердце, головокружение, синкопе без явных признаков СН.

### **Физикальное обследование**

Осмотр, физикальное обследование часто дают важную информацию в диагностике.

- У всех больных рекомендуется аускультация сердца, пальпировать пульс в покое для оценки его особенностей, измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и выявления аритмий, особенно фибрилляции предсердий).
- У всех больных рекомендуется измерение артериального давления (АД), в том числе повторное.
- Рекомендуется обратить внимание на экстракардиальные проявления, указывающие на специфический диагноз.

### **Лабораторная диагностика**

Первоочередные лабораторные тесты у взрослых и детей сходны и должны включать общий анализ крови и мочи, уровень глюкозы, кардиальные ферменты (креатинфосфокиназа, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа), гормоны щитовидной железы, почечные и печеночные тесты, рН, электролиты, мочевую кислоту, липиды крови.

- У всех больных рекомендуется рутинное лабораторное обследование.
- Больным ГКМП рекомендуется определение концентрации N-терминального про-мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) в плазме.

- Медико-генетическое консультирование рекомендуется больным ГКМП, у которых заболевание не может быть объяснено только негенетическими причинами, независимо от того, планируется ли использование клинического или генетического скрининга родственников
- Генетическое тестирование рекомендуется пациентам, имеющим симптомы и признаки ГКМП

### **Эхокардиография**

Диагноз ГКМП ставится на основании выявления увеличения толщины стенки ЛЖ любым визуализирующим методом, но феномен заболевания включает также миокардиальный фиброз, морфологические аномалии митрального клапана, нарушения функционирования коронарного микроциркуляторного русла и эхокардиографические аномалии. У взрослых ГКМП диагностируется при увеличении толщины стенки  $\geq 1,5$  см одного или более сегментов миокарда ЛЖ (преимущественно МЖП) по результатам любой визуализирующей методики (ЭХО-КГ, МРТ или компьютерная томография сердца), которая не объясняется исключительно увеличенной нагрузкой давлением.

- Всем пациентам с ГКМП при первичном обследовании рекомендуется 2D и доплеровская ЭХО-КГ в покое с пробой Вальсальвы сидя, полулёжа и затем стоя, если не было зарегистрировано градиента давления
- Рекомендовано измерение максимальной диастолической толщины в 2D коротко-осевой позиции во всех сегментах ЛЖ, от базальных до вершины
- Рекомендуется тщательная оценка диастолической функции ЛЖ, включая ТМДП, ЛВП, ТМД-ЭХОКГ и измерение размера и объема ЛП
- Симптомным пациентам с пиковым градиентом давления в ВТЛЖ (покоя или индуцированным)  $< 50$  мм рт.ст. рекомендуется 2D и доплеровская ЭХО-КГ при нагрузке стоя, сидя или полулёжа для выявления провоцируемой обструкции ВТЛЖ и стресс-индуцируемой МР
- ЭХО-КГ рекомендуется как компонент скрининг-алгоритма членов семьи больного ГКМП, если хотя бы один из них не



является генотип-отрицательным и выявлена ассоциированная с заболеванием генная мутация

### **Магнитно-резонансная томография сердца**

Если позволяют ресурсы и опыт, МРТ сердца должна рассматриваться для пациентов с ГКМП в качестве базового метода исследования, которая охватывает несколько подходов, предоставляющие детальную информацию о морфологии сердца, функции желудочков и характеристиках миокарда при ГКМП, должна интерпретироваться специалистами, имеющими опыт в визуализации сердца и оценке заболеваний миокарда.

### **Иная диагностика**

- Коронарная ангиография
- Эндомиокардиальная биопсия
- Нагрузочные тесты

### **Лечение**

Основные цели лечебных мероприятий при ГКМП:

- уменьшение выраженности клинических проявлений и симптомов заболевания,
- улучшения функциональной способности и «качества жизни» пациента,
- положительное влияние на прогноз, предупреждение случаев ВСС и прогрессирования заболевания.

Современный алгоритм лечения симптоматичных больных ГКМП предполагает максимальное использование возможностей лекарственной терапии, а при ее неэффективности при обструктивной форме заболевания, применение хирургических (септальная миэктомия) или альтернативных интервенционных методов коррекции (алкогольная септальная абляция, DDD-электрокардиостимуляция). К особой категории больных относятся пациенты с ГКМП высокого риска ВСС. Отдельную группу представляют больные с «конечной стадией» болезни.

По современным представлениям лечебная стратегия определяется в процессе подразделения больных на категории в зависимости от характера и выраженности клинических проявлений и вариантов течения, прогноза.

### Консервативная терапия

- Невазодилатирующие  $\beta$ -АБ с подбором максимально переносимой дозы рекомендуются в качестве первой линии фармакотерапии для симптоматического лечения (стенокардия, кардиалгия, одышка) взрослым больным с обструктивной и необструктивной формами ГКМП, однако их с осторожностью следует применять при синусовой брадикардии и тяжелых нарушениях проводимости
- Рекомендуются  $\beta$ -АБ без внутренней симпатомиметической активности.
- Дозу  $\beta$ -АБ рекомендуется титровать до достижения ЧСС 55-65 в минуту
- В связи с большей комплаентностью больных рекомендуется отдавать предпочтение новому поколению кардиоселективных  $\beta$ -АБ пролонгированного действия, в частности атенолола\*\*, бисопролола\*\* и других.

В случае невозможности достижения оптимального эффекта или развития побочных эффектов от приема  $\beta$ -АБ рекомендуется альтернативное назначение антагонистов кальция (верапамил\*\*, дилтиазем\*\*). Также при недостаточной эффективности монотерапии  $\beta$ -АБ целесообразно подключение к ним дизопирамида\*\*

- Терапия верапамилом\*\* (начиная с низких доз с титрованием до 480 мг/сутки) у больных обструктивной и необструктивной ГКМП рекомендуется при неэффективности или наличии противопоказаний к назначению  $\beta$ -АБ
- Назначение препарата рекомендуется начинать в условиях стационара с малых доз – 20–40 мг 3 раза в день с постепенным их повышением при хорошей переносимости до снижения частоты сердечных сокращений в покое до 55–65 в минуту.
- Больным ГКМП, у которых лечение  $\beta$ -АБ и верапамилом\*\* противопоказано или плохо переносится, рекомендован дилтиазем\*\* в максимально переносимой дозе

- Для лечения весьма распространенных при этом заболевании нарушений сердечного ритма рекомендуются амиодарон\*\* и соталол\*
- У больных ГКМП при сохранении одышки на фоне лечения  $\beta$ -АБ или верапамилом\*\* и/или их комбинаций рекомендовано подключение оральных петлевых и тиазидных диуретиков в умеренных дозах.
- В случае отсутствия значимого симптоматического эффекта монотерапии  $\beta$ -АБ или верапамилом\*\* (в отношении болевого синдрома, одышки) рекомендовано их комбинированное назначение с дизопирамидом\*\* в максимально переносимой дозе.

### **Хирургическое лечение больных ГКМП. Септальная миэктомия**

Согласно современным представлениям при отсутствии клинического эффекта от активной медикаментозной терапии симптоматичным больным ГКМП тяжелого течения, III-IV функционального класса (NYHA) с выраженной асимметричной гипертрофией МЖП и субаортальным градиентом давления в покое, равным 50 мм рт.ст. и более в покое или при провокационных воздействиях, показано хирургическое лечение. В некоторых центрах она рассматривается для больных с более мягкой симптоматикой в случаях значительной латентной обструкции, у которых максимальный и индуцируемый Гр. Д >50 мм рт.ст. сочетается с ПСД-опосредованной МР средней и тяжелой степени, ФП или выраженной дилатацией ЛП.

Рекомендации по хирургическому лечению больных ГКМП. Септальная миэктомия.

- Рекомендовано консультирование и лечение в центрах, специализирующихся на проведении операций СМЭ, опытным специалистом, работающим в мультидисциплинарной команде специалистов с экспертизой в ведении больных ГКМП
- Проведение СМЭ для улучшения симптоматики рекомендуется пациентам с Гр. Д в ВТЛЖ >50 мм рт. ст., имеющим ФК СН III-IV (NYHA), несмотря на максимально переносимую терапию
- Септальная миэктомия предпочтительнее, чем САА, рекомендуется пациентам с показаниями к редукции МЖП, имеющих другие показания для хирургических вмешательств (вальвулопластика/протезирование митрального клапана и др.)

- Септальная миэктомия рекомендуется для пациентов с повторными обмороками при нагрузке, вызываемыми Гр. Д в ВТЛЖ в покое или максимально провоцируемым >50 мм рт. ст., несмотря на оптимальную терапию
- Вальвулопластика/протезирование митрального клапана рекомендуется у симптомных пациентов с Гр. Д в ВТЛЖ в покое или максимально провоцируемым >50 мм рт. ст. и МР от средней до тяжёлой степени, не вызванных изолированно ПСД створки митрального клапана

#### Алкогольная септальная абляция в лечении обструктивной ГКМП

- Использования САА при ГКМП рекомендуется в случаях бесперспективности медикаментозного лечения и невозможности проведения операции СМЭ или пейсмейкерной терапии у больных среднего и пожилого возраста с уровнем обструкции в покое > 50 мм рт.ст. при ФК СН II-IV (NYHA), включая пациентов с рецидивирующими синкопальными состояниями, неадекватной реакцией АД в условиях нагрузки и ФП
- ТП-ЭХОКГ с интракоронарным введением контраста в кандидатную артерию (септальный перфоратор) рекомендуется для контроля САА, если трансторакальный ракурс недостаточен для корректной визуализации эхо-контраста в миокарде
- У лиц молодого возраста и взрослым (до 40 лет) процедура САА не рекомендуется.
- Хирургическое лечение и ЧТАСА не рекомендуется у взрослых бессимптомных пациентов с ГКМП и больных с контролируемой медикаментозной терапией симптоматикой и нормальной толерантностью к физическим нагрузкам.
- САА не рекомендуется у больных ГКМП с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, требующей проведения хирургической коррекции (аортокоронарное шунтирование при ИБС, реконструкция при отрыве хорд митрального клапана), когда септальная миэктомия может быть частью большой операции.

#### Двухкамерная электрокардиостимуляция

- Проведение постоянной ДЭКС с укороченной атрио-вентрикулярной задержкой рекомендован как возможный метод

лечения больных обструктивной ГКМП (Гр. Д в ВТЛЖ > 50 мм. рт. ст.), рефрактерной к медикаментозной терапии, не являющихся оптимальными кандидатами для хирургической коррекции и септальной алкогольной абляции

- У больных обструктивной ГКМП с ранее имплантированным в связи с иными причинами устройством, рекомендуется проведение пробной двухкамерной ДЭКС с укороченной атриовентрикулярной задержкой для уменьшения симптоматики, связанной с обструкцией ВТЛЖ.

#### Отбор больных для имплантации ИКД и выбор устройства

Решение вопроса об имплантации ИКД у больных ГКМП предполагает обязательную индивидуальную оценку клинической ситуации, подробную дискуссию с пациентом на предмет необходимости, возможности, преимуществ и риска лечебного метода и подписание соответствующего информированного согласия. Имплантация ИКД рекомендуется больным ГКМП с документированными ранее эпизодами остановки сердца, фибрилляции желудочков или тем, у кого была спонтанная устойчивая ЖТ с потерей сознания или гемодинамическими нарушениями и имеют предположительную продолжительность жизни > 1 года

#### **Отбор кандидатов для проведения трансплантации сердца**

- Ортотопическая трансплантация сердца может быть рекомендована для пациентов, подходящих для трансплантации, имеющих ФВЛЖ ? 50% и симптомы III-IVФК СН (NYHA) несмотря на оптимальную лекарственную терапию или неустранимые желудочковые аритмии
- Ортотопическая трансплантация сердца рекомендована для пациентов, подходящих для трансплантации, сохраненной ФВЛЖ > 50%, тяжёлыми симптомами (III-IVФК СН (NYHA)), вызванной выраженной диастолической дисфункцией, резистентными к лекарственной терапии