

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.

Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

РЕФЕРАТ на тему:
«Гипертрофическая кардиомиопатия»

Выполнила:
Ординатор 2 года обучения
Вербицкая Е.А.

2020 год

Содержание

1. Определение
2. Этиология
3. Патогенез
4. Классификация
5. Клинические проявления
6. Диагностика
7. Дифференциальная диагностика
8. Лечение
9. Список литературы

Определение [1]

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся гипертрофией миокарда левого (более 1,5 см) и/или правого желудочка, чаще асимметрического характера за счет утолщения межжелудочковой перегородки, что не может объясняться исключительно повышением нагрузки давлением, и возникающее при отсутствии другого сердечного или системного заболевания, метаболического или полиорганного синдрома, связанного с ГЛЖ.

Этиология [1,2,3]

ГКМП является генетически обусловленной патологией; идентифицированы более 20 причинных генов, связанных с развитием ГКМП. Генетический скрининг 8 наиболее частых причинных генов, кодирующих различные белки кардиомиоцитов, дает возможность определить причину заболевания примерно в 60% случаев.

В основе развития ГКМП наиболее часто лежат патогенные варианты в генах, кодирующих сократительные белки саркомера — миозин (*MYH7*), миозинсвязывающий белок С (*MYBPC3*), актин (*ACTC*), тропонин (*TNNI3*, *TNNT2*, *TNNC*).

На долю патогенных вариантов в генах *MYH7* и *MYBPC3* приходится около половины всех случаев развития ГКМП.

В ряде случаев (5–7%) заболевание может развиваться на фоне 2, 3 и более патогенных вариантов. Часто встречаются комбинации мутаций в генах, кодирующих саркомерные белки.

Патогенные варианты в генах, кодирующих белки цитоскелета, ионных каналов, структуру Z-дисков и другие внутриклеточные структуры, определяют развитие ГКМП в 15–20%.

Патогенез [1,2,3]

Молекулярный патогенез ГКМП

В основе молекулярного патогенеза ГКМП, ассоциированной с патогенными вариантами в генах, кодирующих белки саркомера, часто лежит нарушение кальциевого гомеостаза, повышение чувствительности миофиламентов к ионам кальция. Это проявляется в усилении силы сокращения саркомера в систолу, снижении степени его расслабления в диастолу на фоне повышенных потребностей кардиомиоцита в АТФ, что влечет нарушение внутриклеточных сигнальных процессов и реактивацию компенсаторных эмбриональных программ гипертрофического роста.

На уровне кардиомиоцитов данные процессы приводят к повышению синтеза эмбриональных форм саркомерных белков и активации киназных сигнальных каскадов, обеспечивающих процессы собственно гипертрофии КМЦ, пролиферации фибробластов, трансформации фибробластов в миофибробласты и дисбаланс в системе коллагенолиза.

На гистологическом уровне отражением прямого действия «причинного» генетического варианта и молекулярного патогенеза является дисконфлексация кардиомиоцитов и мышечных волокон — феномен «disarray», фиброз разной степени.

Патогенез ГКМП на органном уровне заключается в совокупности нескольких синдромов: обструкции ВТЛЖ, ишемии миокарда, систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, аритмическом и ХСН.

Синдром обструкции ВТЛЖ

В создании обструкции ВТЛЖ участвуют структурные, кинетические и геометрические факторы, представленные в таблице 1.

Таблица 1. Факторы обструкции ВТЛЖ

Структурные аномалии	• сужение ВТЛЖ гипертрофированной МЖП (уменьшение степени обструкции ВТЛЖ после миозектомии/САА обусловлено воздействием на этот фактор) • ПСД (передне-систолическое движение) створок МК
----------------------	--

	• уменьшенная полость ЛЖ • аномалии папиллярных мышц (и другие малые аномалии сердца) (гипертрофия и дислокация, добавочная ПМ) • апикально-базальный мышечный пучок
Кинетические факторы	• гиперсократимость ЛЖ • ускорение кровотока в ВТЛЖ
Геометрические факторы	• переднее смещение МК, точка коаптации створок МК смещена ближе к МЖП • малый аорто-митральный угол ($<120^\circ$).

Чем больше факторов имеется у конкретного пациента, тем более выражен синдром обструкции ВТЛЖ.

Передне-систолическое движение створок МК обусловлено следующими факторами:

- аномалии створок МК (удлинение, избыточность);
- нарушение координации кровотока в полости ЛЖ в раннюю систолу, в результате чего на створки МК действует сила, сдвигающая их в сторону ВТЛЖ;
- аномалии хорд МК;
- меньшее соотношение длины передней и задней створок МК ($<1,3$), при этом точка коаптации створок МК смещается кпереди ближе к ВТЛЖ.

У пациентов с латентной обструкцией провоцирующими ее факторами являются:

- увеличение сократимости ЛЖ при нагрузке, приводящее к уменьшению конечно-систолического размера ЛЖ и переднему смещению МК;
- ускорение кровотока в ВТЛЖ в период систолы, усугубляющее ПСД МК.

У пациентов с ГКМП может быть лабильная обструкция, характеризующаяся значительными спонтанными колебаниями внутрижелудочкового ГД без видимой причины.

Кроме обструкции ВТЛЖ, у пациентов с ГКМП может наблюдаться среднежелудочковая обструкция. Среднежелудочковая обструкция развивается у пациентов с гипертрофией срединных сегментов МЖП и, как правило, в сочетании с гипертрофией папиллярных мышц. При комбинированной гипертрофии (МЖП + апикальные сегменты) может быть 2-уровневая обструкция (срединно-желудочковая + на уровне ВТЛЖ).

Синдром ишемии миокарда ЛЖ

У пациентов с ГКМП при интактных коронарных артериях может развиваться ишемия миокарда.

К ишемии миокарда приводят:

- относительная коронарная недостаточность (уменьшение резерва коронарного кровотока при выраженной гипертрофии);
- ишемия субэндокардиальных слоев миокарда за счет компрессии интрамуральных коронарных артерий;
- периваскулярный фиброз, при этом интрамуральные коронарные артерии не могут расшириться во время физической нагрузки, когда возрастает потребность миокарда в кислороде и требуется увеличение коронарного кровотока;
- врожденная патология коронарных артерий — «миокардиальные мышечные мостики» и интрамуральное расположение ветвей крупных коронарных артерий;
- помимо перечисленных причин, у 15–25% пациентов наблюдают сопутствующий атеросклероз в эпикардиальных коронарных артериях (в старшей возрастной группе пациентов).

У пациентов с ГКМП может развиваться инфаркт миокарда (ИМ) как 2 типа, (без атеротромбоза), так и 1 типа.

Синдром дисфункции ЛЖ

Диастолическая функция ЛЖ может быть нарушена уже у носителей мутации, в догипертрофической стадии ГКМП — генотип (+)/фенотип (-).

При ГКМП нарушения касаются двух основных детерминант диастолического наполнения ЛЖ — активной релаксации и растяжимости миокарда. Гипертрофия миокарда per se вызывает нарушение активного расслабления. Хаотическое расположение сократительных элементов (disarray) и интерстициальный фиброз приводят к снижению податливости ЛЖ, и, как следствие, к возрастанию сопротивления наполнению ЛЖ и повышению давления наполнения. В начальных стадиях ГКМП нарушено только активное расслабление миокарда, при этом давление в ЛП не увеличено. По мере прогрессирования гипертрофии, развития фиброза, нарастания степени митральной регургитации, присоединения ишемии миокарда диастолические нарушения нарастают, приводя к увеличению давления в ЛП (соответственно, и к увеличению КДД ЛЖ). Также выраженная диастолическая дисфункция может приводить к развитию легочной гипертензии у некоторых пациентов (ЛГ у 50% симптомных пациентов).

Систолическая функция ЛЖ может оцениваться как по параметрам сократимости, так и по объемным показателям.

Глобальная систолическая функция ЛЖ, оцениваемая по параметрам сократимости, у пациентов с ГКМП сверхнормальная, что выражается высокой ФВЛЖ. Следует учесть, что показатель ФВ при ГЛЖ и маленьком ЛЖ может некорректно характеризовать сократимость. Региональная систолическая функция ЛЖ гетерогенна: гипертрофированные сегменты ЛЖ гипокинетичны (снижена степень систолического утолщения и деформация), а негипертрофированные сегменты имеют нормальную/сверхнормальную сократимость.

Объемным показателем систолической функции ЛЖ является величина ударного объема (УО). При ГКМП и уменьшенном ЛЖ (малый КДО) УО снижен, несмотря на высокую ФВЛЖ. Также снижена возможность прироста УО при физической нагрузке.

Систолическая функция ЛЖ, анализируемая по систолической деформации, может быть нарушена уже у носителей ГКМП-мутации, на догипертрофической стадии.

При прогрессировании заболевания (негативное ремоделирование, adverse remodeling) в дилатационной стадии наблюдается уменьшение степени гипертрофии («выгорание»), сопровождаемое снижением общей сократимости ЛЖ (ФВ < 50%).

ПЖ при ГКМП

У 30–44% пациентов с ГКМП наблюдаются структурные и функциональные нарушения в ПЖ. Критерием гипертрофии миокарда ПЖ считается увеличение толщины стенки ПЖ > 5 мм. Толщина миокарда ПЖ > 10 мм считается экстремальной ГПЖ.

Гипертрофия ПЖ в единичных случаях бывает изолированной, без ГЛЖ.

Структурное ремоделирование ПЖ в 15–90% приводит к внутрижелудочковой обструкции, которая может быть на уровне срединных сегментов ПЖ или на уровне выходного тракта ПЖ. Критерием наличия обструкции ВТПЖ считается увеличение градиента давления в ВТПЖ >16 мм рт. ст. в покое.

Систолическая дисфункция ПЖ проявляется уменьшением продольной деформации ПЖ; при этом другие показатели систолической функции ПЖ (TAPSE и s'латеральной части трикуспидального кольца), как правило, в пределах нормальных значений.

Диастолическая дисфункция ПЖ в начальных стадиях характеризуется $E/A < 1$, увеличением RV DecT (время замедления кровотока в фазу раннего наполнения ПЖ), $E/e' > 6,0$. Показано, что наличие диастолической дисфункции ПЖ является предиктором ВСС и ХСН.

Внезапная сердечная смерть

В основе патогенеза ВСС лежат фатальные нарушения ритма, вызванные ишемией миокарда и электрической нестабильностью. ВСС чаще обусловлена ФЖ (62,4%), брадиаритмиями (16,5%), ЖТ типа «Torsades de pointes» (12,7%), ЖТ (8,3%) и асистолией.

Синкопы

Синкопальные состояния могут быть обусловлены как аритмическими, так и гемодинамическими причинами. К гемодинамическим причинам относят ситуативное увеличение обструкции ВТЛЖ (физическая нагрузка), вызывающее значимое уменьшение ударного объема и падение АД, а также снижение периферического сопротивления в результате неадекватной вазодилатации, в том числе вазовагальные обмороки.

Фибрилляция предсердий

Факторы:

- «предсердная миопатия» - показано, что функция ЛП нарушена у носителей мутации в доклинической стадии до развития гипертрофии.
- структурное (дилатация) и функциональное ремоделирование ЛП, приводящее к электрической нестабильности
- интерстициальный фиброз ЛП.

Хроническая сердечная недостаточность

Факторы:

- уменьшенный ЛЖ (малый КДО) и, несмотря на высокую ФВЛЖ, малый УО ЛЖ;
- неспособность увеличить в должной степени УО при физической нагрузке;
- обструкция ВТЛЖ, вносящая вклад в уменьшение УО;
- систолическая дисфункция ЛЖ при прогрессировании ГКМП, особенно в дилатационной стадии (ишемия миокарда, диссинхрония ЛЖ);
- диастолическая дисфункция ЛЖ (фиброз миокарда, повышение давления в ЛП и КДД)
- митральная регургитация (вносит вклад в повышение давления в ЛП);
- нарушения ритма (ФП);
- легочная гипертензия.

Эпидемиология [1]

При ГКМП нет четкой географической, этнической или половой структуры распределения.

ГКМП — практически единственное кардиоваскулярное заболевание, которое может манифестировать в любом возрасте человека от младенчества до глубокой старости (с первых дней до 90 и более лет); при этом средний возраст пациентов при установке диагноза составляет 30–40 лет.

Распространенность ГКМП составляет 1:500 в общей популяции. В разных возрастных когортах она варьируется от 1:500 до 1:200.

Классификация [1]

В повседневной клинической практике применяют несколько классификационных подходов — клинический, гемодинамический, морфологический, генетический.

Клиническая классификация

1. ВСС - может отмечаться при любом варианте течения ГКМП, в том числе без предшествующей симптоматики (наиболее часто встречается у молодых пациентов < 35 лет, включая спортсменов).
2. Бессимптомное течение - встречается у пациентов с исходно необструктивной формой ГКМП (небольшая степень гипертрофии миокарда, без сопутствующих аномалий МК). Продолжительность жизни у этих пациентов как в общей популяции - 75 лет и более. Также бессимптомными могут быть пациенты с небольшой степенью обструкции ВТЛЖ (в покое и/или при нагрузке).
3. Симптомное стабильное (на фоне медикаментозной терапии) доброкачественное течение
 - у пациентов с исходно необструктивной формой ГКМП
 - при ОГКМП с небольшой степенью обструкции ВТЛЖ.
4. Симптомное осложненное течение ГКМП проявляется:
 - фибрилляцией предсердий — пароксизмальная, персистирующая или постоянная (от 25 до 30%), ассоциированная с сердечной

недостаточностью различной степени выраженности и повышенным риском тромбоэмболических осложнений, включая инсульт

- ХСН - появление одышки, слабости, утомляемости, в сочетании, пресинкопы и синкопы, аритмии. Нарастание тяжести ХСН до III–IV ФК (NYHA) при сохраненной систолической функции ЛЖ
- синдром стенокардии (в том числе атипичный болевой синдром) или безболевого ишемия. Ишемия миокарда при ГКМП может осложняться ИМ 2 типа.

5. Симптомное течение с негативным ремоделированием

- «Конечная стадия»: дальнейшее прогрессирование явлений застойной сердечной недостаточности, связанной с негативным ремоделированием и выраженной систолической и/или диастолической дисфункцией ЛЖ (фенотипы ГКМП+ДКМП или ГКМП+РКМП).
- Развитие верхушечной аневризмы ЛЖ — при обструкции средней части полости ЛЖ (редкий вариант течения ГКМП).

Гемодинамическая классификация

- необструктивная ГКМП: ГД в ВТЛЖ <30 мм рт.ст. в покое и при нагрузке
- обструктивная ГКМП: ГД в ВТЛЖ >30 (50) мм рт. ст. в покое и при нагрузке.
- латентная обструкция: ГД в ВТЛЖ <30 в покое и >30 (50) мм рт. ст. при нагрузке.

Морфологическая классификация

1. Асимметричная форма ГКМП

- Гипертрофия МЖП (+/- вовлечение ПЖ):
 - Базальной части МЖП (субаортальная)
 - Сигмовидная МЖП
 - Гипертрофия всей МЖП

- Двояковыпуклая МЖП (англ. «reverse curve») — преимущественно среднежелудочковая гипертрофия МЖП без вовлечения свободной стенки ЛЖ [136, 137]
- Комбинированная (МЖП + другой отдел ЛЖ или ПЖ)
 - Апикальная гипертрофия (+/- срединные сегменты ЛЖ)
 - Среднежелудочковая ГКМП (с вовлечением срединных отделов не только МЖП, но и свободной стенки ЛЖ, ЛЖ типа «песочные часы»)
 - Гипертрофия другой стенки ЛЖ (боковая, задняя)

2. Симметричная форма ГКМП

Классификация по степени выраженности гипертрофии

- «Умеренная» (в англоязычной литературе используется термин «mild») — (максимальная толщина стенки ЛЖ <18 мм).
- Промежуточная.
- Экстремальная (максимальная толщина стенки ЛЖ ≥ 30 мм).

Клинические проявления [1,2,3]

Многие пациенты не имеют жалоб или они малозначительны. В таких случаях диагноз ставится случайно или по результатам скрининга.

В развернутой стадии заболевания при ГКМП наиболее частыми жалобами являются одышка, снижение толерантности к ФН, разнообразные болевые ощущения в грудной клетке кардиалгического и/или стенокардитического характера, нарушения ритма сердечной деятельности (перебои, учащенное сердцебиение), головокружение, пресинкопы и синкопы.

Манифестация клинических проявлений ГКМП в молодом и пожилом возрасте имеет существенные различия.

При сборе семейного анамнеза также обращают внимание на то, были ли у родственников указания на ВСС, ХСН, синкопальные состояния, имплантированные ЭКС, инсульт в молодом возрасте и другие системные заболевания.

При физикальном обследовании основным диагностическим признаком обструктивной ГКМП является грубый систолический шум выброса, который

выявляют над всей поверхностью сердца, с максимумом на верхушке и в четвертом межреберье слева от грудины. Систолический шум — низкочастотный, носит характер крещендо-декрещендо, выслушивается вдоль левого края грудины и усиливается при переходе в вертикальное положение, динамической физической нагрузке, тахикардии, приеме пищи, пробе Вальсальвы, приеме периферических вазодилататоров.

Большинство пациентов с обструкцией ВТЛЖ также имеют аускультативные признаки митральной регургитации. Со стороны других систем и органов при ГКМП обычно клинически значимых отклонений нет.

У пациентов с обструкцией ВТЛЖ часто выявляется неустойчивость артериального пульса (значительные колебания ЧСС в ортостазе и клиностазе, во время бодрствования и сна).

Диагностика [1,2,3]

Лабораторные и инструментальные методы обследования

- Рутинное лабораторное обследование, включающее клинический анализ крови и общий анализ мочи, биохимический анализ крови (холестерин, триглицериды, калий, натрий, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, билирубин, глюкоза)
- Медико-генетическое консультирование
- Генетическое тестирование
- ЭКГ (в 12 отведениях)
- ХМЭКГ
- ЭХОКГ
- ЧП-ЭХОКГ
- ЭХОКГ с контрастированием полости ЛЖ
- МРТ сердца
- МСКТ сердца с контрастированием
- ПЭТ
- КАГ

- Инвазивное измерение давления в полостях сердца
- Электрофизиологическое тестирование
- Нагрузочные тесты (Тредмил-тест с мониторингом ЭКГ и АД, ТТ-ЭХОКГ с провокационной пробой Вальсальвы)
- Эргоспирометрия
- Биопсия миокарда и абдоминального жира

Критерии диагноза

Критерием диагноза ГКМП у взрослых является увеличение толщины стенки ЛЖ в одном или более сегментах ≥ 15 мм (определяемое любым визуализирующим методом — ЭХОКГ/МРТ/КТ), которая не объясняется исключительно увеличением нагрузки давлением. У родственников пробанда критерием диагноза ГКМП является толщина стенки ЛЖ, равная 13–14 мм.

Критерием вовлечения ПЖ при ГКМП является увеличение толщины стенки ПЖ >5 мм, а толщина миокарда ПЖ >10 мм считается экстремальной ГПЖ.

Критерием диагноза обструктивной ГКМП является ГД в ВТЛЖ ≥ 30 мм рт. ст., в покое или провоцируемый. ГД ≥ 50 мм рт. ст..

При ГКМП, кроме субаортальной обструкции, может наблюдаться среднежелудочковая обструкция (изолированная или в сочетании с субаортальной). Критерия ГД для среднежелудочковой обструкции не выработано.

Критерием обструкции ВТПЖ считается увеличение ГД в ВТПЖ > 16 мм рт.ст. в покое.

Дифференциальная диагностика [1]

Дифференциальная диагностика проводится с гипертонической болезнью, ГЛЖ вследствие симптоматических АГ, другими причинами гипертрофии различных отделов сердца.

Лечение [1,2,3]

Лечение ГКМП включает медикаментозную терапию, эндоваскулярные вмешательства, хирургические и нехирургические методы редукции

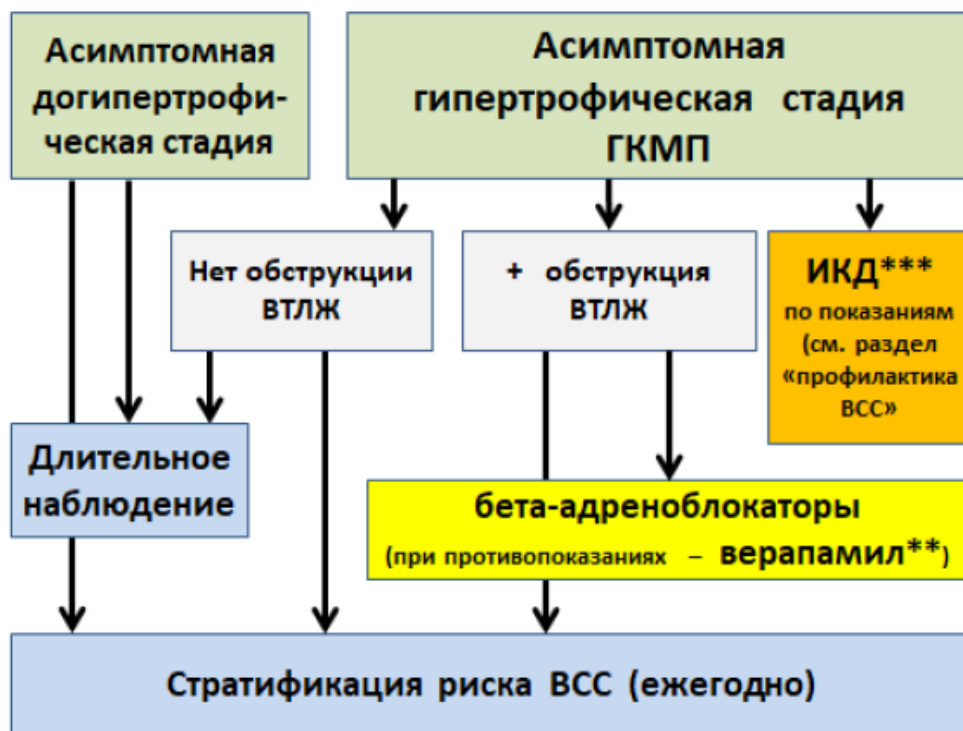
гипертрофированной МЖП, механическую поддержку кровообращения, трансплантацию сердца.

Фармакотерапия при ГКМП в основном улучшает симптоматику и предупреждает осложнения. Единственные вмешательства при ГКМП, которые, как полагают, влияют на долгосрочный прогноз, представляют собой хирургическую миозэктомию и имплантацию кардиовертера-дефибриллятора.

На догипертрофической стадии медикаментозное лечение в настоящий момент не разработано. Ведутся исследования в отношении применения дилтиазема, ацетилцистеина, антагонистов ангиотензина 2, МҮК-461.

Не рекомендуется назначение бета-адреноблокаторов и блокаторов «медленных» кальциевых каналов (верапамил**) пациентам с бессимптомным течением ГКМП, так как их полезное действие не доказано. Вопрос о назначении данных препаратов необходимо рассмотреть при появлении обструкции ВТЛЖ. Алгоритм ведения пациентов представлен на рисунке 1.

Рисунок 1. Алгоритм тактики ведения асимптомных пациентов с ГКМП.



Существуют следующие основные принципы ведения пациентов с симптомной ГКМП:

- Лечение пациентов с обструктивной и необструктивной формами заболевания имеет существенные различия.
- Лечение должно быть адаптировано к уникальным характеристикам каждого отдельного пациента.
- Лекарственные препараты, традиционно применяемые в терапии ГКМП, являются средствами с отрицательным инотропным действием и направлены на купирование или облегчение симптомов заболевания.
- Правожелудочковая ОГКМП и 2-желудочковая ОГКМП лечатся по тем же принципам, как и при обструкции ВТЛЖ.

Алгоритмы ведения пациентов с ОГКМП представлены на рисунках 2 и 3.

Рисунок 2. Фармакотерапия ОГКМП

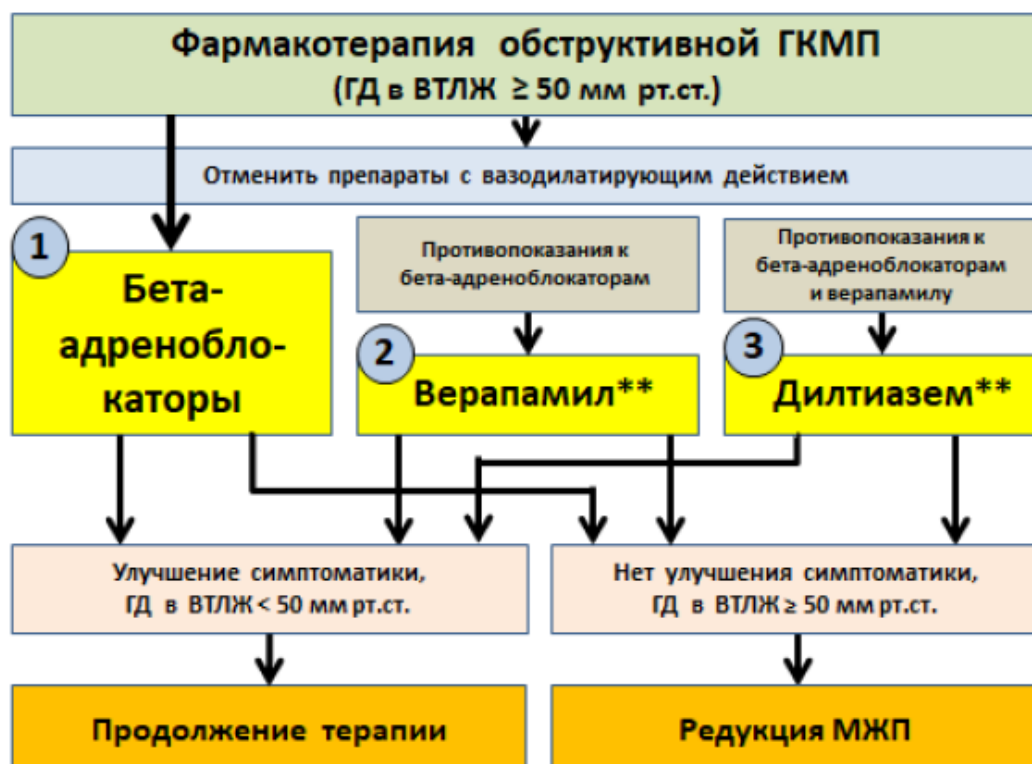
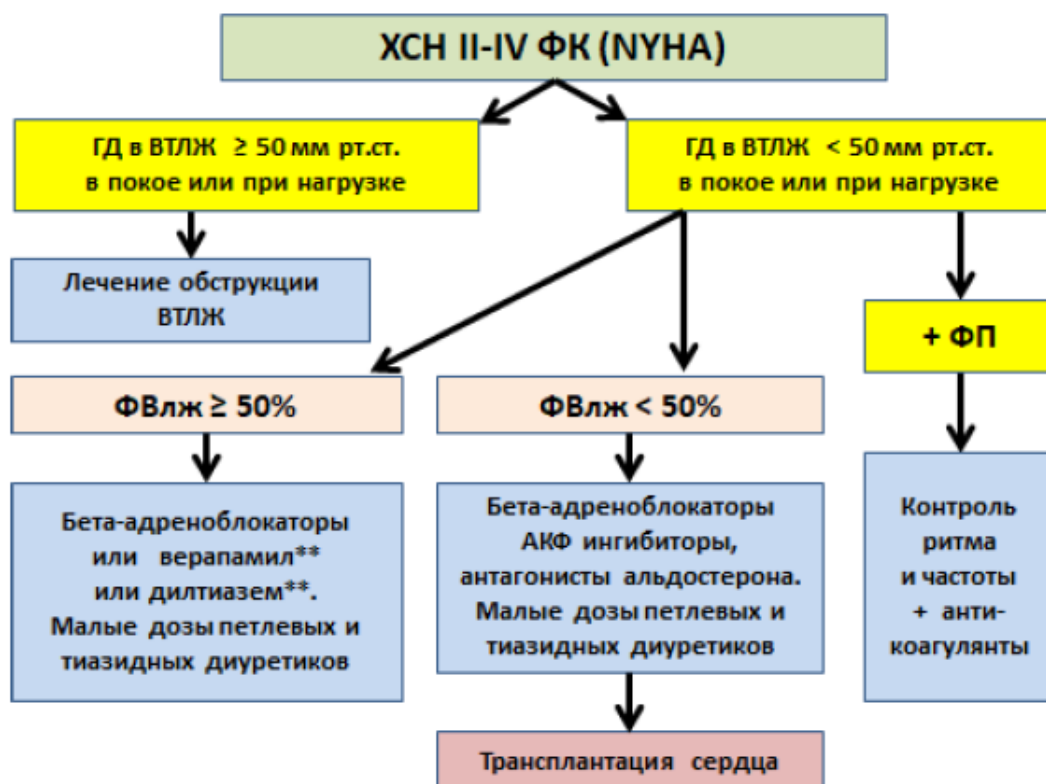


Рисунок 3. Алгоритм лечения ХСН при ГКМП.



Список литературы

1. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020 год.
2. Лысенко А.В., Леднев П.В., Салагаев Г.И., Синявин Г.В., Баринов Е.В., Грабузов А.М., Белов Ю.В. Современный взгляд на диагностику и лечение гипертрофической кардиомиопатии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2019. Т. 12. № 1. С. 38-44.
3. Велиева Л.М., Джорджикия Р.К. Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия: исторические аспекты и современные методы лечения (обзор литературы). Вестник современной клинической медицины. 2020. Т. 13. № 2. С. 55-62.