

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образ**о**вания «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

 Кафедра факультетской терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой: дмн, профессор, Шестерня П.А.

Проверила: кмн, Пелипецкая Е.Ю.

РЕФЕРАТ

Тема: «Гипертрофическая кардиомиопатия»

Выполнил: ординатор 2 года обучения

Специальность «кардиология»

Каюмов Д.Д.

 Красноярск 2023г.

Оглавление

1. Определение
2. Этиология
3. Патогенез симптомов и синдромов ГКМП
4. Клиническая картина
5. Лабораторные обследования
6. Инструментальные обследования
7. Медикаментозные лечение
8. Хирургические лечение.
9. Список используемой литературы:

**Определение**

**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 ГКМП**

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 (МУН7), миозинсвязывающий белок С (МУВРС3), актин (АСТС), тропонин (TNNI3, TNNT2, TNNC). На долю патогенных вариантов в генах МУН7 и МУВРСЗ приходится около половины всех случаев развития ГКМП. Манифестация клинических проявлений при двух самых распространенных мутациях МУН и МУВР-С возможна в любом возрасте. Дебют заболевания в детском и подростковом возрасте, а также у молодых взрослых часто
ассоциирован с семейной формой заболевания и более тяжелым течением.

Развитие ГКМП на фоне мутаций в гене TNNT2 ассоциировано с большим риском

развития синдрома ВСС на фоне умеренного увеличения толщины МЖП и более низкими показателями массы миокарда ЛЖ.

В большинстве случаев патогенные варианты, ассоциированные с ГКМП, представляют собой уникальные замены, описанные однократно или всего для нескольких случаев; частота каждой такой замены среди всех генетических причин ГКМП не превышает 1% . 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. В этом случае заболевание характеризуется более ранним дебютом (часто в детском возрасте), большей степенью гипертрофии МЖП и более высоким риском развития синдрома ВСС . Развитие ГКМП на фоне патогенных вариантов в генах цитоскелета часто ассоциировано с сочетанными пороками сердца (ДМПП, ДМЖП), а также признаками некомпактного миокарда . Патогенные варианты в генах, кодирующих белки цитоскелета, ионных каналов, структуру Z-дисков и другие внутриклеточные структуры, определяют развитие ГКМП в
15-20% .
**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.

**Патогенез симптомов и синдромов ГКМП**

 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.
1. Структурные аномалии:

а) сужение ВТЛЖ гипертрофированной МЖП (уменьшение степени обструкции ВТЛЖ после миоэктомии/САА обусловлено воздействием на
этот фактор);

b) ПСД (передне-систолическое движение) створок МК;
с) уменьшенная полость ЛЖ;

d) аномалии папиллярных мышц (и другие малые аномалии сердца)
(гипертрофия и дислокация, добавочная IM);
с) апикально-базальный мышечный пучок.
2.Кинетические факторы - гиперсократимость ЛЖ и ускорение кровотока в
ВТЛЖ;
3. Геометрические факторы:
а) переднее смещение МК, точка коаптации створок МК смещена ближе к
МЖП [62];
b) малый аорто-митральный угол (<120°).
Чем больше факторов имеется у конкретного пациента, тем боле

выражен синдром обструкции ВТЛЖ.

Передне-систолическое движение створок МК обусловлено следующими
факторами:
а) аномалии створок МК (удлинение, избыточность);

b) нарушение координации кровотока в полости ЛЖ в раннюю систолу, в результате чего на створки МК действует сила, сдвигающая их в сторону
ВТЛЖ.
с) аномалии хорд МК;

 d) 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 се 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 мышцы. 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. В англоязычной литературе используют термин INOCA (ischemia and no obstructive coronary artery) .
Факторы, приводящие к ишемии миокарда:
а) относительная коронарная недостаточность (уменьшение резерва
коронарного кровотока при выраженной гипертрофии);

b) ишемия субэндокардиальных слоев миокарда за счет компрессии
интрамуральных коронарных артерий;

с) 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;

 d) врожденная патология коронарных артерий — «миокардиальные мышечные мостики» и интрамуральное расположение ветвей крупных коронарных
артерий;

е) 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.

1.5 Классификация ГКМП.

В повседневной клинической практике применяют несколько классификационных подходов — клинический, гемодинамический, морфологический, генетический.
В зависимости от наличия или отсутствия обструкции ВТЛЖ в покое и при
нагрузке выделяют следующие варианты ГКМП:
- 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.
Морфологический принцип классификации ГКМП
1. Асимметричная форма ГКМП
а. Гипертрофия МЖП (+/- вовлечение ПЖ):
I. Базальной части МЖП (субаортальная) ії. Сигмовидная МЖП
II. Гипертрофия всей МЖП iv. Двояковыпуклая МЖП (англ. «reverse curve») — преимущественно среднежелудочковая гипертрофия МЖП без вовлечения свободной стенки ЛЖ.
V. Комбинированная (МЖП + другой отдел ЛЖ или ПЖ) b. Апикальная гипертрофия (+/- срединные сегменты ЛЖ)
C. Среднежелудочковая ГКМП (с вовлечением срединных отделов не только МЖП, но и свободной стенки ЛЖ, ЛЖ типа «песочные часы»)
d. Гипертрофия другой стенки ЛЖ (боковая, задняя)
2. Симметричная форма ГКМП В отечественной и зарубежной литературе иногда используется термин «диффузная гипертрофия ЛЖ», под которым можно понимать комбинированную ( или симметричную гипертрофию ЛЖ )
По степени выраженности гипертрофии
1. «Умеренная» (в англоязычной литературе используется термин «mild») (максимальная толщина стенки ЛЖ <18 мм).
2. Промежуточная.
3. Экстремальная (максимальная толщина стенки ЛЖ ≥30 мм).

**Клиническая картина заболевания ГКМП**

 Заболевание, характеризующееся выраженной гетерогенностью клинических
проявлений.
**Клинические варианты течения ГКМП:**

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.
а) у пациентов с исходно необструктивной формой ГКМП
b) при ОГКМП с небольшой степенью обструкции ВТЛЖ.
4. Симптомное осложненное течение ГКМП проявляется: а) фибрилляцией предсердий — пароксизмальная, персистирующая или постоянная (от 25 до 30%), ассоциированная с сердечной недостаточность различной степени выраженности и повышенным риском
тромбоэмболических осложнений, включая инсульт b) ХСН - появление одышки, слабости, утомляемости, в сочетании, пресинконы и синкопы, аритмии. Нарастание тяжести ХСН до I-IV ФК (NYHA) при
сохраненной систолической функции ЛЖ Синдром стенокардии (в том числе атипичный болевой синдром) или безболевая ишемия. Ишемия миокарда при ГКМП может осложняться ИМ 2
типа.

5. Симптомное течение с негативным ремоделированием
a) «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).
б) Развитие верхушечной аневризмы ЛЖ — при обструкции средней части
полости ЛЖ (редкий вариант течения ГКМП).

**Диагностика**

Критерии диагноза ГКМП 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 . Диагностика может быть затруднена в ситуациях сочетания ГКМП и АГ, у спортсменов и др. Также диагноз ГКМП требует исключения фенокопий ГКМП (см. раздел «ГКМП и АГ»). Критерием вовлечения ПЖ при ГКМП является увеличение толщины стенки ПЖ ˃5 мм, а толщина миокарда ПЖ ˃10 мм считается экстремальной ГПЖ [134,152]. Критерием диагноза обструктивной ГКМП большинство европейских исследователей считает ГД в ВТЛЖ ≥30 мм рт. ст., в покое или провоцируемый. ГД ≥ 50 мм рт. ст. считается критерием гемодинамически значимой обструкции. Американские исследователи критерием диагноза обструктивной ГКМП считают ГД в ВТЛЖ ≥50 мм рт. ст., в покое или провоцируемый. Для провокации предлагается нагрузочная проба, а не проба Вальсальвы, т.к. было показано, что проба Вальсальвы не обладает достаточной чувствительностью. 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 .

**Жалобы и анамнез**

У всех пациентов рекомендован детальный анализ жалоб и анамнеза.

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

Должен быть решен вопрос об отличии истинного отсутствия симптомов от адаптации за счет образа жизни, путем проведения теста с максимальной переносимой физической нагрузкой и оценки биомаркеров ХСН в динамике.

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.

Важно помнить, что манифестация клинических проявлений ГКМП в молодом и пожилом возрасте имеет существенные различия.

Молодой возраст ассоциирован с семейной формой заболевания и является важной детерминантой тяжести течения, риска нежелательных кардиоваскулярных событий, доказанным фактором риска ВСС.

Необходимо учитывать все, в том числе дополнительные «новые», факторы риска ВСС, особенно у носителей патогенных вариантов, в том числе у родственников пробанда — генотип (+)/фенотип(-) .

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

**Физикальное обследование**

У всех пациентов рекомендуется стандартное физикальное обсдедование сердечнососудистой системы, включающее аускультацию сердца, измерение АД (при необходимости — повторное, а также лежа, сидя, стоя), пальпацию пульса, измерение ЧСС (при ФП — дефицит пульса.

Основной диагностический признак обструктивной ГКМП — грубый систолический шум выброса, который выявляют над всей поверхность 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 под воздействием факторов, увеличивающих внутрижелудочковый градиент давления: переход в вертикальное положение, динамическая физическая нагрузка, тахикардия, прием пищи, проба Вальсальвы, прием 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).

 **Лабораторные диагностические исследования**

 У всех пациентов с ГКМП для выявления сопутствующих заболеваний рекомендуется рутинное лабораторное обследование, включающее клинический анализ крови и общий анализ мочи, биохимический анализ крови (холестерин, триглицериды, калий, натрий, АСТ, АЛТ, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза)

Рутинное лабораторное обследование помогает выявить сопутствующие заболевания, которые могут вызвать или усугубить миокардиальную дисфункцию и состояние пациента.

Определение концентрации N-терминального про-мозгового натрийуретического пептида (NtproBNP) и высокоспецифичного сердечного тропонина в плазме не входит в рутинное лабораторное обследование, однако, их высокие уровни ассоциированы с выраженностью ДД, ГЛЖ, тяжестью функциональных нарушений (ишемии миокарда, прогрессирование ХСН) и неблагоприятным прогнозом.

**Инструментальные диагностические исследования**

Электрокардиография и мониторирование ЭКГ. Проведение ЭКГ (в 12 отведениях) рекомендуется при первичном обследовании всех пациентов с подозрением на ГКМП и в процессе динамического наблюдения Всем пациентам с ГКМП при ухудшении симптоматики рекомендуется повторная регистрация ЭКГ с целью выявления нарушений сердечного ритма и проводимости, ишемии миокарда Регистрация ЭКГ рекомендуется как компонент скрининг-алгоритма у родственников первой степени родства пациентов с ГКМП

ХМЭКГ рекомендуется всем пациентам с ГКМП, в том числе асимптомным, с целью выявления нарушений ритма сердца (ФП и ЖТ) и проводимости для стратификации риска ВСС и отбора кандидатов для имплантации ИКД

 Проведение ХМЭКГ (оптимально продолжительностью 48–72 часа) рекомендуется при первичном клиническом обследовании и каждые 12–24 месяцев

Рекомендовано использование петлевого регистратора с целью выявления нарушений сердечного ритма у пациентов с жалобами на частые сердцебиения, у которых при длительном мониторировании ЭКГ причина осталась неуточненной

ЭхоКГ-исследование пациентам необходимо выполнять в соответствии с рекомендациями по эхокардиография до выхода отечественных рекомендаций. Всем пациентам с подозрением на ГКМП для выявления ГЛЖ и внутрижелудочковой обструкции при первичном обследовании рекомендована ТТ-ЭхоКГ с провокационной пробой Вальсальвы

ЧП-ЭХОКГ рекомендована для пациентов, у которых неясен механизм обструкции ВТЛЖ или для оценки состояния МК до процедуры СAА, или если регистрируется выраженная МР, предположительно не связанная с ПСД створок, а обусловленная собственными аномалиями МК.

МРТ не имеет присущих ЭХОКГ ограничений и является «золотым стандартом» оценки толщины миокарда и объемов ЛЖ и ПЖ (больше точность измерений и воспроизводимость, меньше операторозависимость), поэтому при отсутствии противопоказаний, если позволяют ресурсы и опыт, МРТ должна рассматриваться для пациентов с ГКМП в качестве базового метода исследования.

**Лечение**

ГКМП включает медикаментозную терапию, эндоваскулярные вмешательства, хирургические и нехирургические методы редукции гипертрофированной МЖП, механическую поддержку кровообращения, трансплантацию сердца.

**Медикаментозная терапия**

 Подходы к медикаментозной терапии на гипертрофической стадии гипертрофической кардиомиопатии у бессимптомных пациентов. Не рекомендуется назначение бета-адреноблокаторов и блокаторов «медленных» кальциевых каналов (верапамил\*\*) пациентам с бессимптомным течением ГКМП, так как их полезное действие не доказано. Рекомендовано рассмотреть возможность назначения бета-адреноблокаторов или верапамила, асимптомным взрослым с обструкцией ВТЛЖ (покоя или индуцируемой) для снижения ГД в ЛЖ.

1. Симптомный или бессимптомный пациент, решает врач после детального обследования.

 2. Должен быть решен вопрос об отличии истинного отсутствия симптомов от адаптации за счет образа жизни, путем проведения теста с физической нагрузкой и оценки биомаркеров ХСН в динамике.

3. В рамках ведения здорового образа жизни целесообразно проведение аэробных упражнений низкой интенсивности.

4. Необходима ежегодная переоценка риска ВСС, включающая ЭКГ, ХМЭКГ, ЭХОКГ.

**Хирургическое и интервенционное лечение ГКМП**

**Редукция МЖП**. При обструктивной ГКМП хирургический метод лечения является «золотым стандартом» (средние показатели смертности 2% , эффективность более чем у 90% пациентов, частота осложнений 5%) .

В некоторых медицинских Центрах редукцию МЖП рекомендуют выполнять пациентам с более мягкой симптоматикой в случаях значительной латентной обструкции, у которых максимальный и индуцируемый ГД ≥ 50 мм рт.ст. Определяющим фактором для достижения хороших результатов СМЭ/РМЭ и САА является опыт Центров, который должен измеряться более чем 50 процедурами, выполняемыми в год, и более чем 20 процедурами, выполняемыми хирургом или интервенционным кардиологом. Редукция МЖП должна выполняться опытным специалистом, работающим в мультидисциплинарной команде экспертов в лечении ГКМП. Редукция МЖП рекомендуется пациентам ГКМП с ГД в ВТЛЖ (в покое или максимальным провоцируемым) ≥ 50 мм рт. ст., с ХСН III–IV ФК (NYHA), несмотря на максимальную переносимую терапию

Трансплантация сердца у пациентов с ГКМП Ортотопическая трансплантация сердца рекомендована для пациентов с ГКМП, имеющих ФВЛЖ 50% и симптомы III–IV ФК по NYHA, или неустранимые желудочковые аритмии, несмотря на оптимальную терапию при наличии показаний и отсутствие противопоказаний для трансплантации.

Описана трансформация ГКМП в смешанный фенотип (ГКМП + ДКМП), согласно классстфикации MOGE(s), так называемая дилатационная стадия ГКМП . Трансплантация сердца может быть жизненно важной стратегией лечения при ГКМП в конечной стадии заболевания.

**Список литературы**

 1. Габрусенко С.А., Селезнёв Д.М., Наумов В.Г. Генетические аспекты гипертрофической кардиомиопатии (обзор литературы) // Практикующий врач. 2000. Т. 18. № 2. С. 2–5.

2. Шляхто Е.В. и др. Первичные кардиомиопатии, современное представление // Терапевтический архив. 2005. Т. 77. № 12. С. 77–83.

3. Gersh B.J. et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: Executive summary: A report of the American College of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines // Circulation. 2011. Vol. 124, № 24. P. 2761–2796.

4. Elliott P. et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2014. Vol. 35, № 39. P. 2733–2779.

5. Alfares A.A. et al. Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: Expanded panels offer limited additional sensitivity // Genet. Med. 2015. Vol. 17, № 11. P. 880–888.