

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИЗВЕСТНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ



**чл.-корр. НАМНУ, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней,
проф. д.м.н. Игнатенко Г.А.
зав. каф. терапии им. проф. А.И. Дядыка, доц. к.м.н. Тарадин Г.Г.
зав. кафедрой педиатрии №3, д.м.н., доц. Дубовая А.В.**

ОПРЕДЕЛЕНИЕ (I):

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — патологическое состояние, характеризующееся необъяснимой гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), ассоциированное с недилатированными полостями желудочков при отсутствии другого сердечного или системного заболевания, которое само по себе могло бы вызвать гипертрофию.

Journal of the American College of Cardiology
© 2011 by the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, Inc.
Published by Elsevier Inc.

Vol. 58, No. 25, 2011
ISSN 0735-1097/\$16.00
doi:10.1016/j.jacc.2011.06.011

PRACTICE GUIDELINE

2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy

A Report of the American College of Cardiology Foundation/
American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

ГКМП — определяется наличием увеличенной толщины стенки ЛЖ, которая не объясняется исключительно патологическими условиями нагрузки.

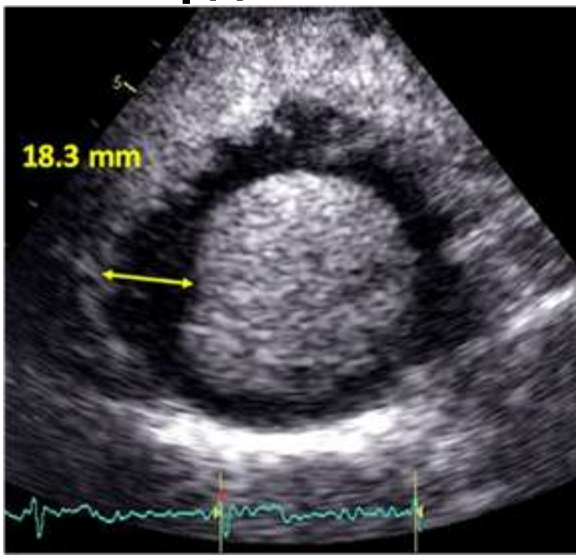
2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy

The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ (II):

ГКМП – диагноз исключения, для постановки которого должны быть исключены вторичные причины гипертрофии ЛЖ, такие как системная артериальная гипертензия (АГ), стеноз аортального клапана, подклапанный аортальный стеноз, инфильтративные кардиомиопатии. Толщина стенки желудочка ≥ 15 мм по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) при отсутствии вторичной причины указывает на ГКМП.

Гипертрофия ЛЖ обычно проявляется как асимметричная септальная гипертрофия, хотя могут встречаться другие варианты: апикальная, концентрическая, гипертрофия боковой стенки ЛЖ и миокарда ПЖ.



J.F. Geske et al. J Am Coll Cardiol HF 2018;6:364–75

J.A. Urbano-Moral et al. J Am Soc Echocardiogr 2020;
33(9):1106-1115

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ (I)

Ранее считалось, что ГКМП болеет 1 человек из 500. Согласно современным данным полагают, что эта форма кардиомиопатии встречается намного чаще – 1:200.

ГКМП выявлена в 122 странах (что составляет примерно 90% населения мира) и установленной причиной кардиомиопатии, вероятно, являются спонтанные (de novo) мутации. Вероятно, что ГКМП страдает \approx 20 млн человек во всем мире.

Хотя заболевание встречается в большинстве стран, во всех этнических группах и расах и в равной степени поражает оба пола, его генетический субстрат, клинические и фенотипические проявления существенно не различаются в зависимости от демографических характеристик.

B.J. Maron, N Engl J Med 2018;379:655-68.

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ (II)



Распределение (красным): 122 стран, охватывающих 88% мирового населения;
Распространенность 1 случай на 200–500 чел.;
Предположительно ГКМП страдают около 20 млн человек во всём мире.

B.J. Maron, N Engl J Med 2018;379:655-68.

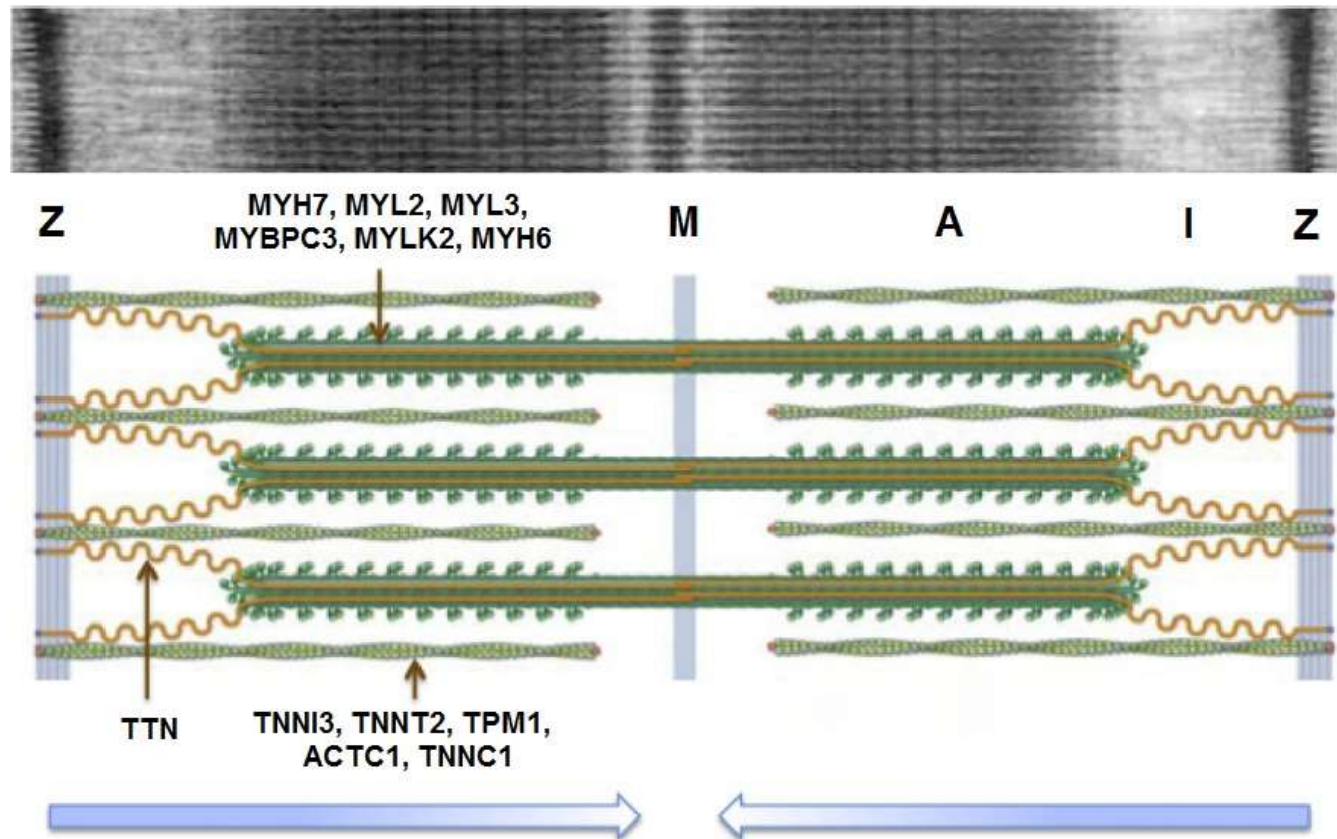
РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ (III)



Диаграмма иллюстрирует соотношение диагностированных и невыявленных случаев ГКМП.

СТРУКТУРА САРКОМЕРА (I):

Саркомер – основная сократительная единица поперечно-полосатой мускулатуры, состоящая из толстых и тонких филаментов. Саркомеры выстроены с помощью Z-дисков, расположенных на границе каждого саркомера, и взаимосвязаны особыми толстыми филаментами для формирования мышечных волокон.



СТРУКТУРА САРКОМЕРА (II)

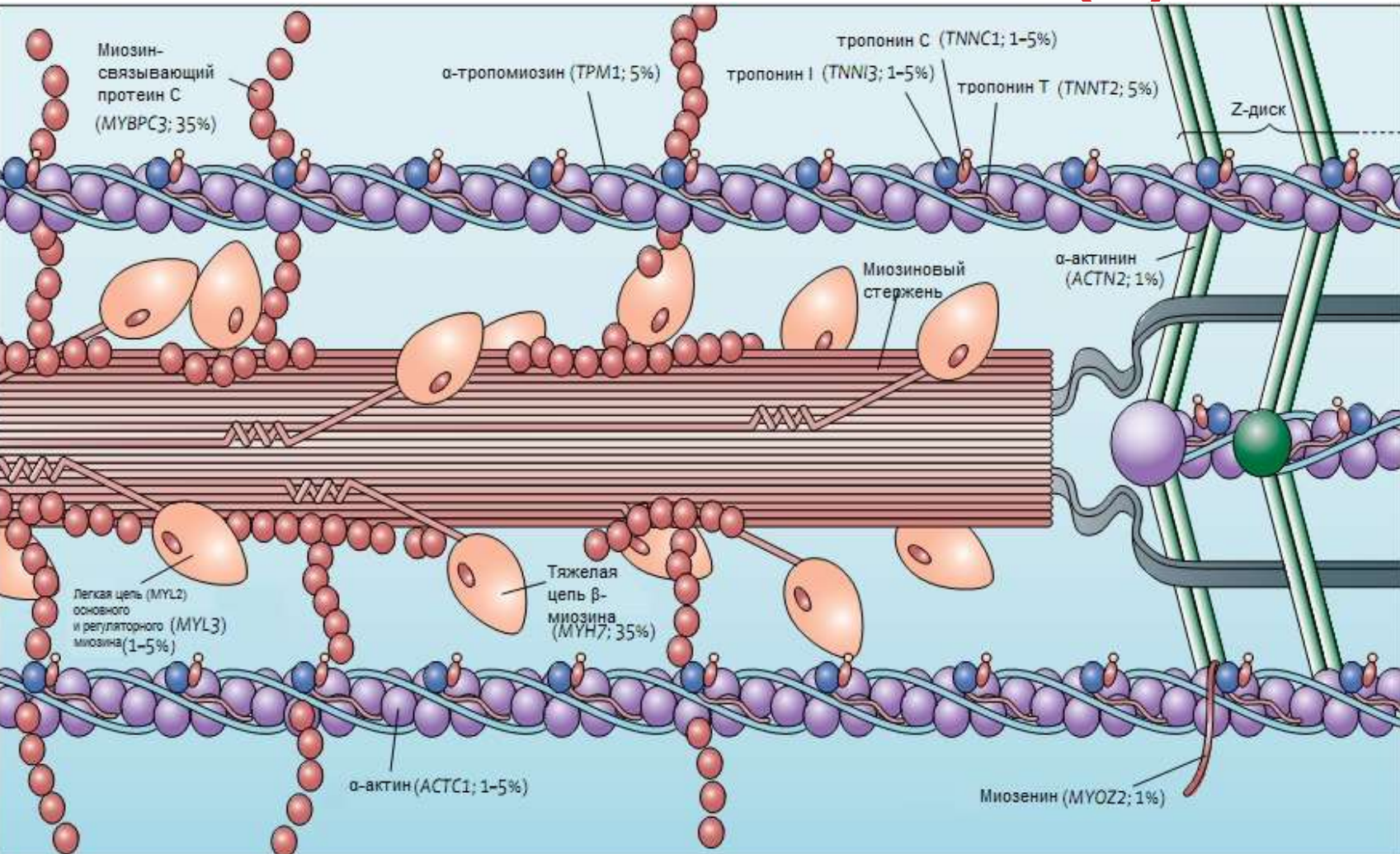


Схема саркомера с указанием белков с установленными генными мутациями при ГКМП и их частотой (проценты в скобках).

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ ПРИ ГКМП

Символ гена	Кодируемый белок	Субклеточная локализация в саркомере, функция	Частота при ГКМП (в %)	Первое описание, год
Основные гены, вызывающие заболевания				
MYBPC3	Кардиальный миозин-связывающий протеин С	толстый филамент	30-40	1995
MYH7	β -миозин тяжелая цепь	толстый филамент	20-30	1990
MYL2	Регуляторная легкая цепь миозина	толстый филамент	2-4	1996
MYL3	Главная легкая цепь миозина	толстый филамент	1-2	1996
TNNI3	Кардиальный тропонин I	тонкий филамент	5-7	1997
TNNT2	Кардиальный тропонин T	тонкий филамент	5-10	1994
TPM1	α -тропомиозин	тонкий филамент	< 1	1994
ACTC1	Кардиальный α -актин	тонкий филамент	< 1	1999

B. Gerull et al. Genetic causes of cardiac disease. Cardiac and Vascular Biology. 2019; 7: 45-91

ПАТОГЕНЕЗ. ГКМП – ЗАБОЛЕВАНИЕ С НАРУШЕННОЙ РЕЛАКСАЦИЕЙ САРКОМЕРА (I)

При ЭхоКГ-исследовании пациентов с явной ГКМП и людей с положительным генотипом и отрицательным фенотипом обычно выявляется гиперкинетический тип сокращения желудочков.

Экспериментальные исследования дают молекулярное объяснение этим клиническим наблюдениям: белки саркомера или изолированные миофибриллы при генных мутациях, характерных для ГКМП, при работе потребляли повышенный объем энергии. Гиперкинетическое сокращение может быть важным медиатором ремоделирования сердца при ГКМП, однако такой гиперкинетический вариант сокращения и гипертрофия желудочков являются вторичными событиями молекулярных нарушений.

Мутации генов белков миозина при ГКМП дестабилизируют взаимодействия его головок и, как следствие, уменьшают пропорции миозинов в состоянии суперрелаксации (SRX), одновременно увеличивая количество миозинов в состоянии нарушенной релаксации (DRX), что делает возможным взаимодействие актомиозина с гидролизом АТФ.

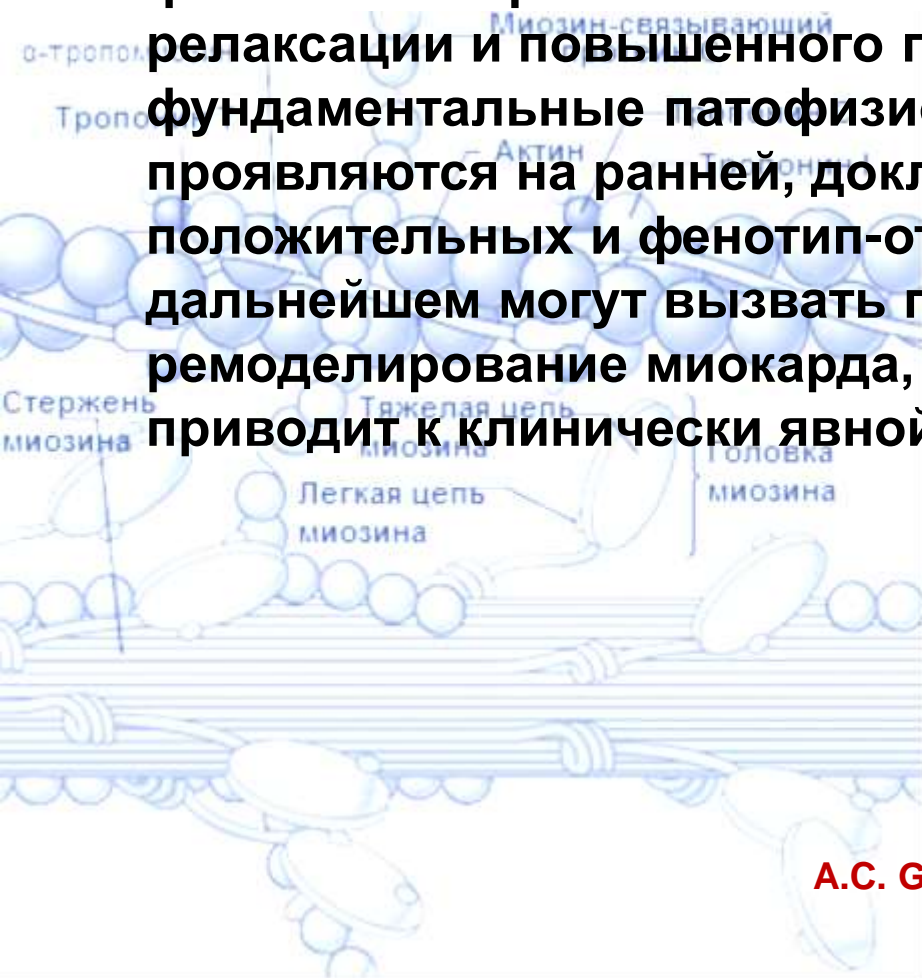
При ГКМП отмечается гиперкинетическая сократимость из-за усиленных моторных свойств и повышенного уровня нарушенной релаксации (DRX), диастолическая дисфункция вследствие пониженных уровней суперрелаксации (SRX) и чрезмерное потребление энергии.

C.N. Toepfer et al. Circulation. 2020 Mar 10;141(10):828-842.

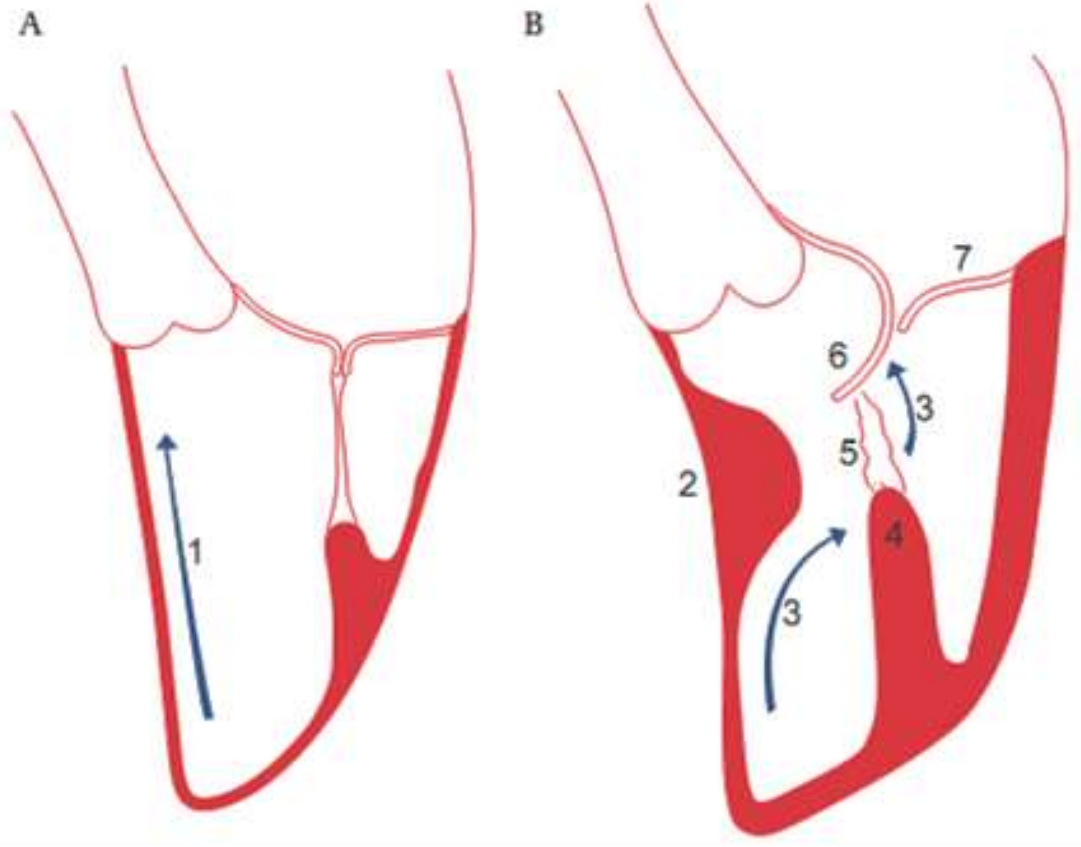
A.C. Garfinkel et al. Heart Fail Clin. 2018 Apr;14(2):139-146.

ПАТОГЕНЕЗ. ГКМП – ЗАБОЛЕВАНИЕ С НАРУШЕННОЙ РЕЛАКСАЦИЕЙ САРКОМЕРА (II)

Таким образом, мутации при ГКМП ответственны за несколько различных механизмов, которые нарушают свойства саркомера и создают часто наблюдаемый молекулярный фенотип гиперкинетической сократимости, нарушенной релаксации и повышенного потребления энергии. Эти фундаментальные патофизиологические изменения проявляются на ранней, доклинической стадии у генотип-положительных и фенотип-отрицательных лиц и в дальнейшем могут вызвать гипертрофическое ремоделирование миокарда, которое в конечном итоге приводит к клинически явной ГКМП.

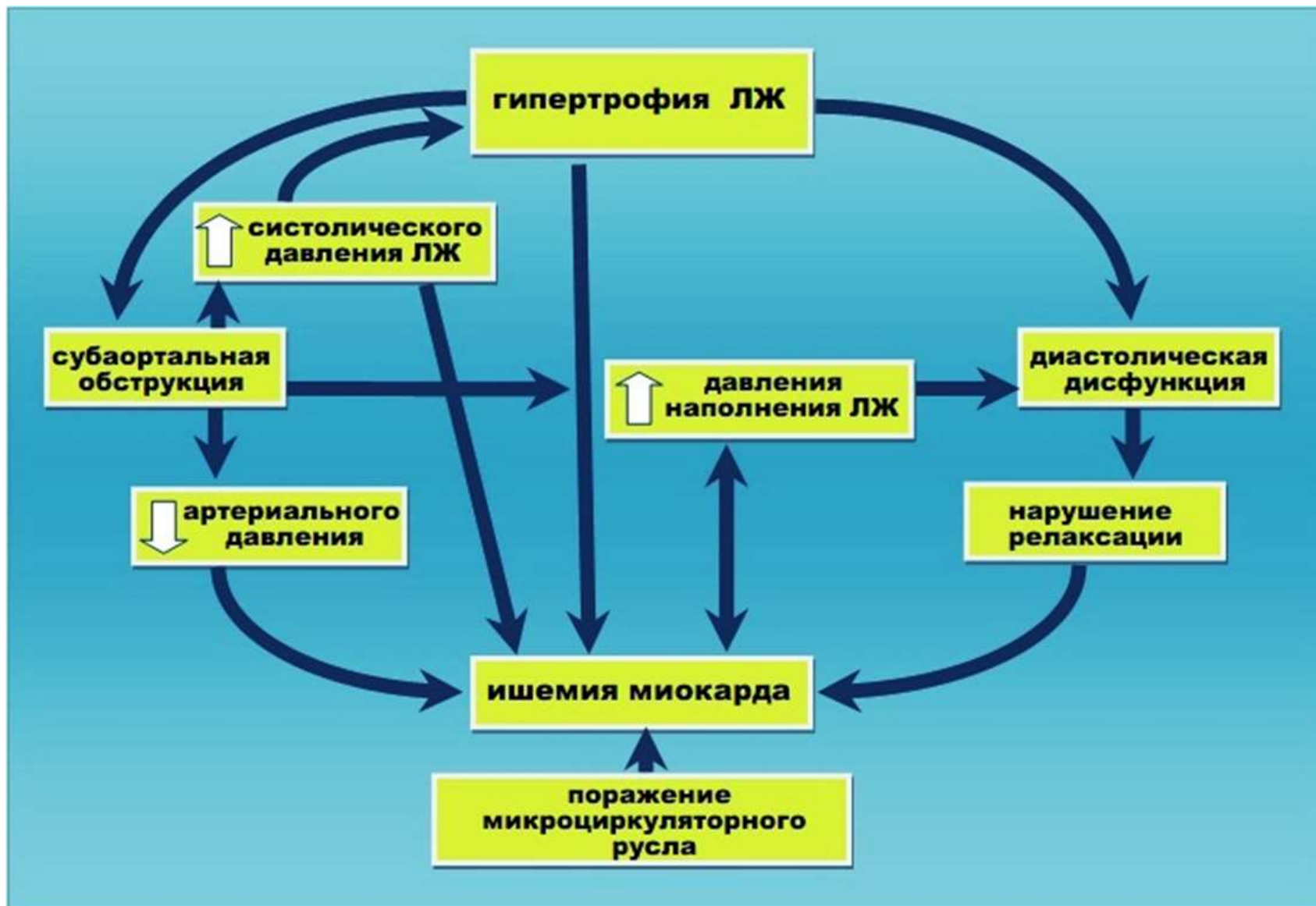


ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ



При ГКМП наблюдаются переднее смещение папиллярных мышц, ослабление сухожильных хорд, увеличение передней створки митрального клапана (МК). Систолический кровоток направлен в заднелатеральную сторону и, тем самым, вызывает подтягивание передней створки в ВТ ЛЖ. При ограничении подвижности задней створки, развивается митральная недостаточность. А – норма; В – ГКМП; 1 – нормальное направление кровотока; 2 – гипертрофия МЖП; 3 – заднелатеральное направление кровотока; 4 – переднее смещение папиллярной мышцы; 5 – ослабление натяжения сухожильных хорд; 6 – увеличение передней створки МК; 7 – ограничение подвижности задней створки МК.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ ГКМП



ДИАГНОСТИКА

Важная роль в диагностике ГКМП отводится оценке жалоб, анамнезу заболевания, анамнезу жизни (с уточнением случаев выявленной ГКМП и внезапной сердечной смерти у родственников), физикальным данным (систолическое дрожание передней поверхности грудной клетки; систолический шум у левого края грудины, меняющий свою интенсивность при пробе Вальсальвы и других маневрах), а также результатам скрининга на выявление мутаций генов, кодирующих структурные, сократительные и регуляторные белки саркомера.

На ЭКГ могут регистрироваться разнообразные нарушения ритма и проводимости, при этом ФП является самой частой устойчивой аритмией у таких больных. Особое внимание должны вызывать эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии, что важно для стратификации риска внезапной сердечной смерти. Кроме этого, отмечаются признаки гипертрофии ЛЖ, фрагментация желудочкового комплекса (QRS) и другие изменения. Решающая роль в диагностике ГКМП отводится визуализирующим методам исследования: ЭхоКГ, КТ и кардиальной МРТ.



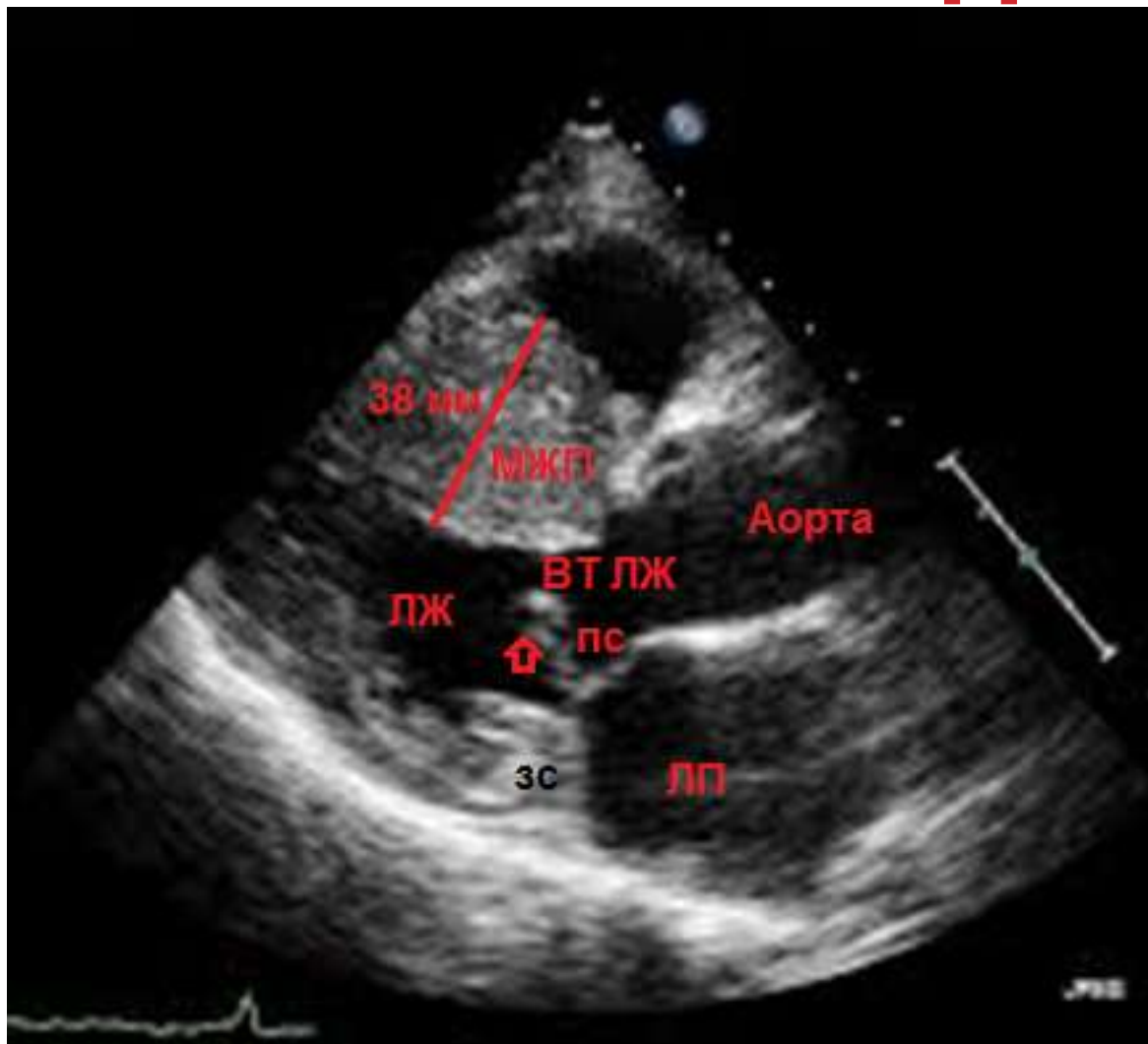
ДИАГНОСТИКА: РОЛЬ ЭХОКГ



ВТ ЛЖ – выносящий тракт левого желудочка; ВСС – внезапная сердечная смерть

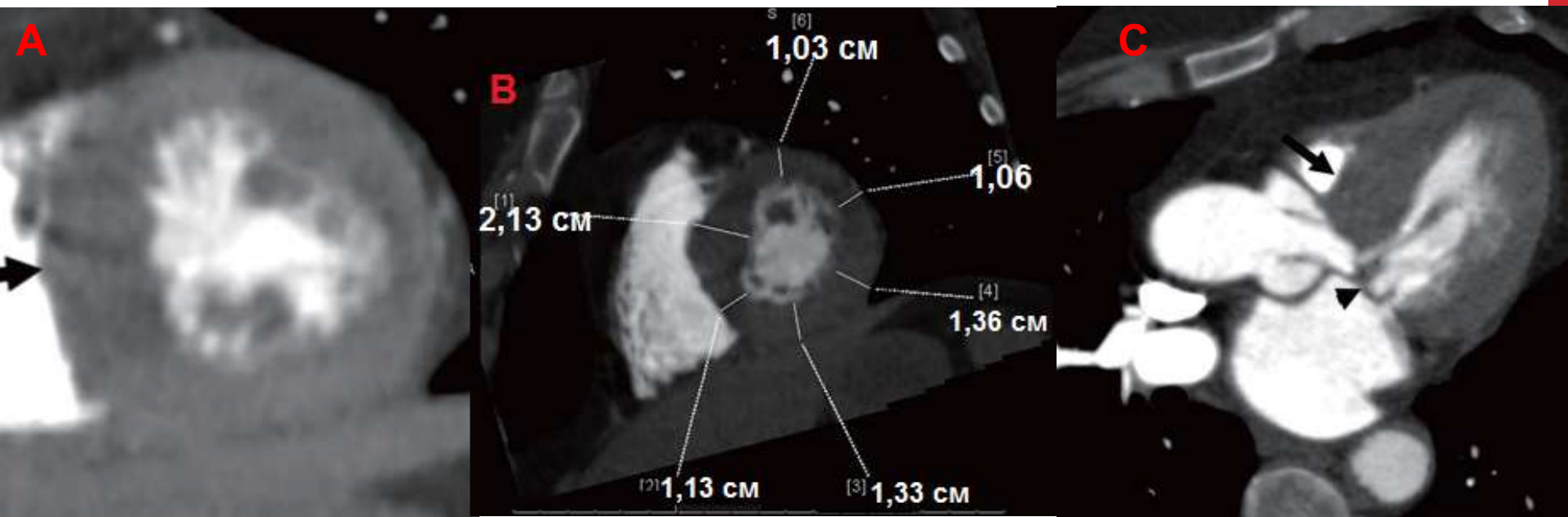
[H.Rakowski et al. Cardiol Clin. 2019;37\(1\):11-26.](#)

ДИАГНОСТИКА: ЭХОКАРДИОГРАФИЯ



Отмечается гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП) до 38 мм; систолическое подтягивание передней створки (пс) митрального клапана в выносящий тракт (ВТ) левого желудочка (ЛЖ) (указано стрелкой); ЛП – левое предсердие, зс – задняя створка митрального клапана

ДИАГНОСТИКА: КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ

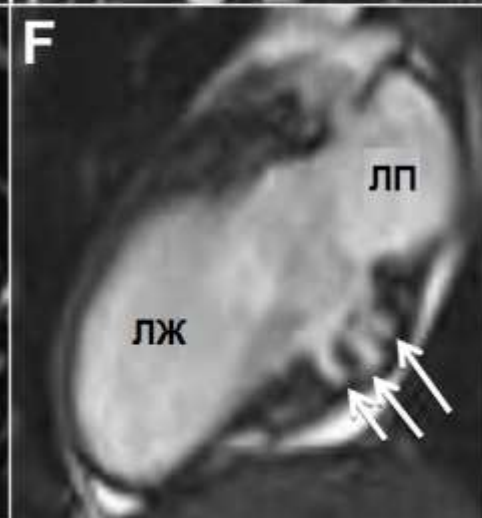
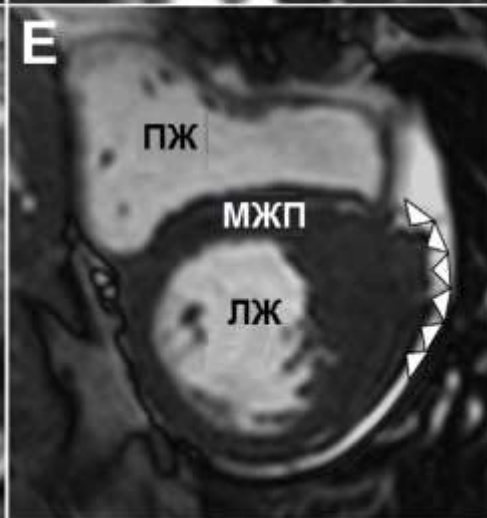
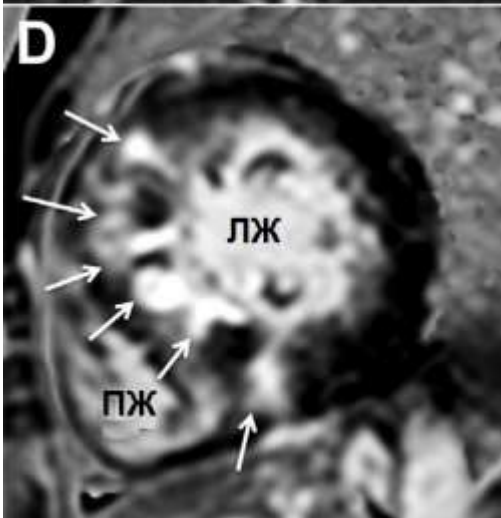
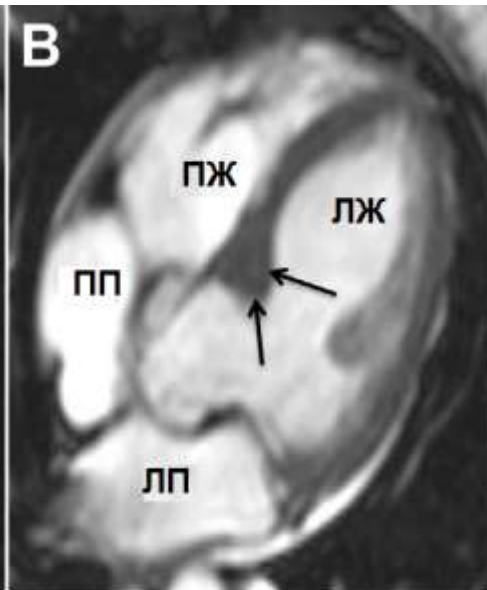
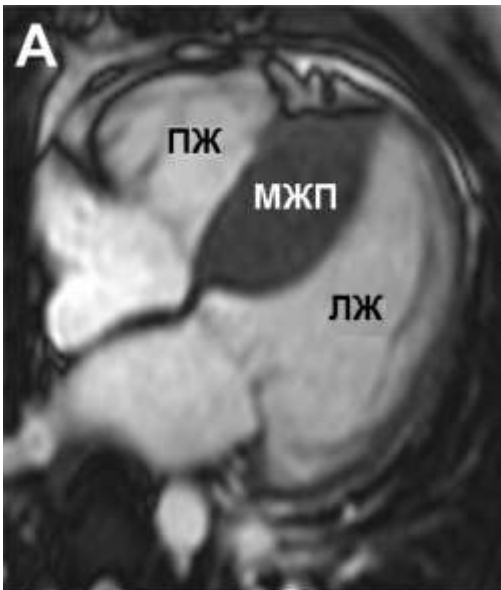


A. Реконструкция по короткой оси на уровне среднего отдела желудочков в диастолу: гипертрофия МЖП (стрелкой) с нормальной толщиной боковой стенки ЛЖ.

B. Реконструкция по короткой оси на уровне среднего отдела желудочков в диастолу: показаны значения толщины сегментов миокарда.

C. 3-камерная реконструкция в систолу демонстрирует выраженное сужение ВТ ЛЖ (стрелкой вверху). Отмечается утолщение передней створки МК (стрелкой вниз).

ДИАГНОСТИКА: КАРДИАЛЬНАЯ МРТ – РАЗНООБРАЗИЕ ФЕНОТИПОВ ГКМП



А. Асимметричная гипертрофия МЖП с сохранной свободной стенкой ЛЖ.

В. Фокальная гипертрофия чётко ограниченная базальным отделом МЖП (стрелкой)

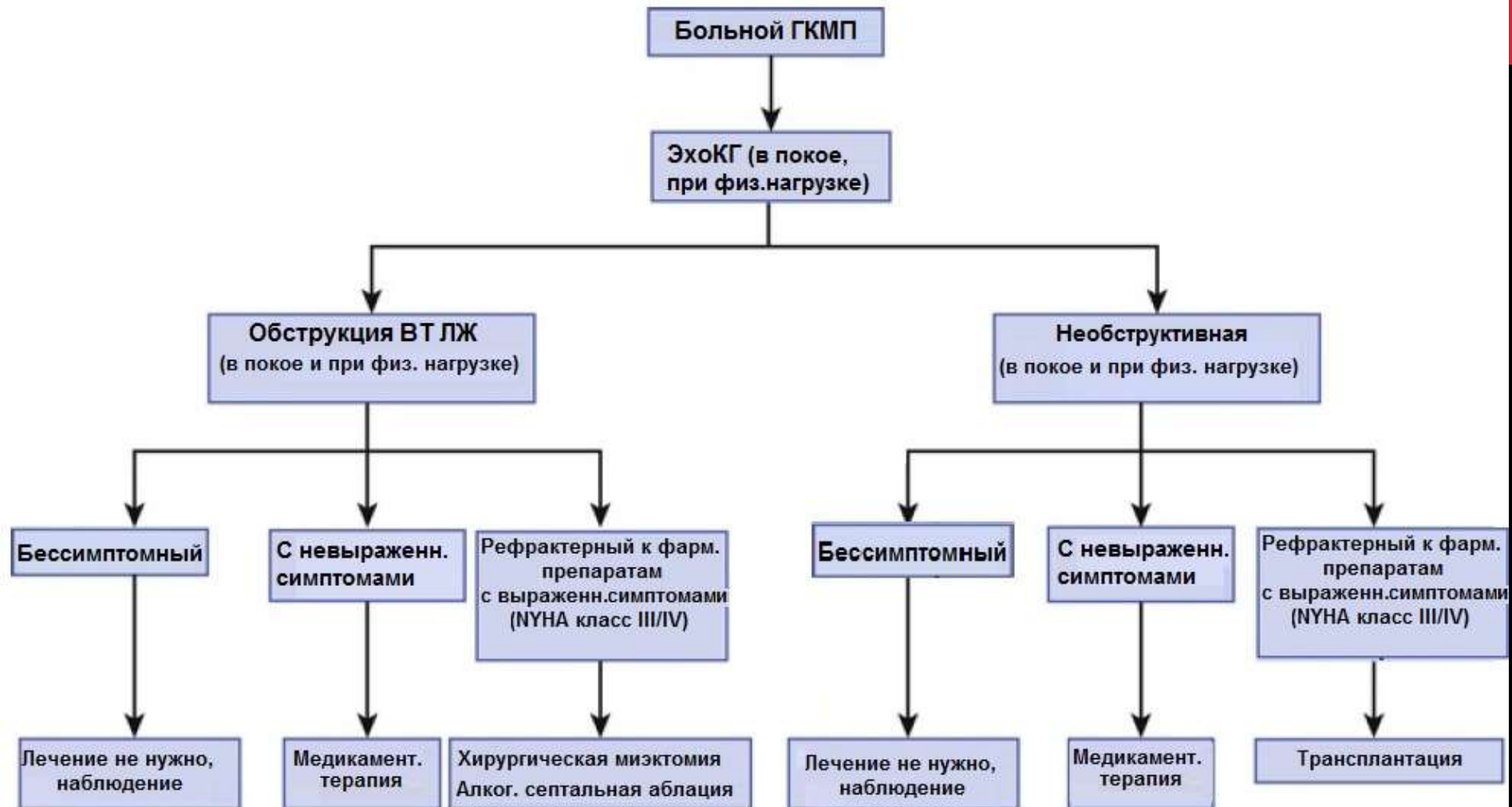
С. Тонкостенная аневризма с гипертрофией МЖП и стенки ЛЖ (звёздочки) с дистальной (Д) и проксимальной (П) камерами ЛЖ.

Д. Обширное трансмуральное позднее усиление гадолиния в МЖП (стрелками).

Е. Массивное утолщение (33 мм) в основном переднелатеральной стенки ЛЖ.

Ф. Генотип-положительный фенотип-отрицательный родственник больных ГКМП с тремя миокардиальными криптами, проходящих через толщину базальной нижней стенки (стрелками).

ЛЕЧЕНИЕ: ОБЩИЕ ПОДХОДЫ



ЛЕЧЕНИЕ: МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ (I)

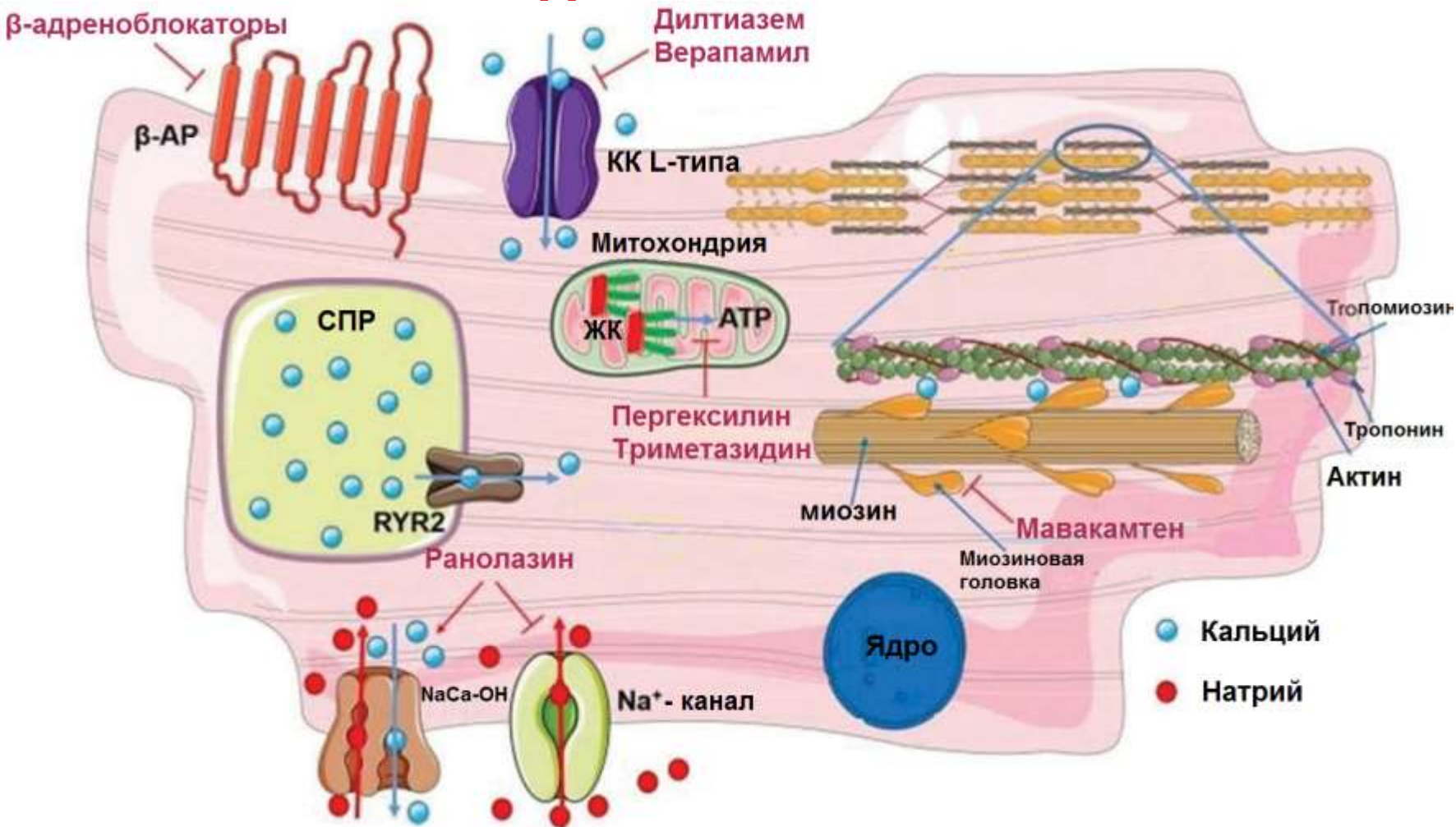
- β -адреноблокаторы (β -АБ): препараты первой линии с доказанным эффектом у больных со стенокардией и одышкой при нагрузке, особенно при обструкции ВТ ЛЖ и нарушениях ритма (неустойчивые желудочковые тахикардия). Наиболее эффективными считаются **надолол, атенолол** (особенно в сочетании с АГ) и **пропранолол** (несмотря на короткий период действия)
- Антагонисты кальция (недигидропиридиновые производные!). **Верапамил и дилтиазем** могут использоваться при непереносимости или противопоказаниях β -АБ.
- **Дизопирамид** часто вместе с β -АБ уменьшают градиент внутри ЛЖ и улучшают симптомы у больных с обструкцией ВТ ЛЖ из-за отрицательного инотропного эффекта. Ограничение к применению: удлинение интервала QT и антихолинергический эффект.
- **Цибензолин** показал свое благоприятное влияние на диастолическую функцию ЛЖ и динамическую обструкцию ВТ ЛЖ.

ЛЕЧЕНИЕ: МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ (II)

Новые подходы в терапии ГКМП

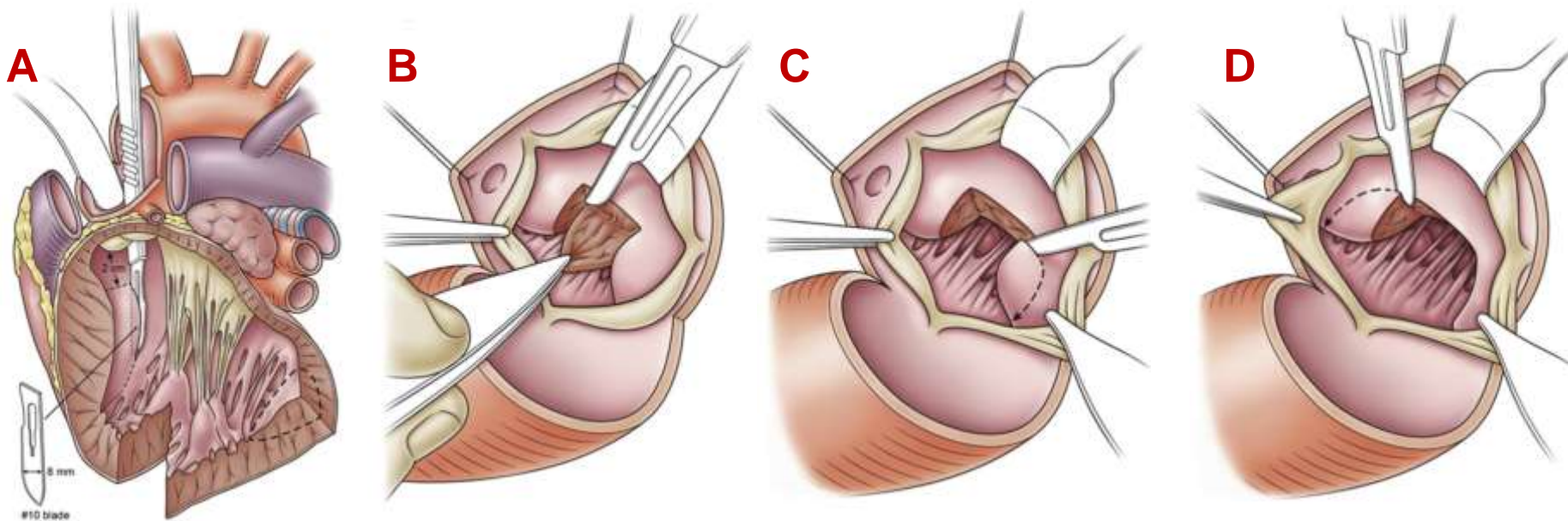
Препарат	Механизм действия, эффекты	Исследование
Пергексилин (perhexiline)	Ингибитор карнитин-пальмитоилтрансферазы-1; блокирует поступление жирных кислот в митохондрии	Abozguia K, et al., 2010
Триметазидин	Прямое угнетение β -окисления; улучшает переносимость физической нагрузки. Необходимо изучение влияние препарата при ГКМП	Fragasso G., et al. 2006
Ранолазин	Ингибитор позднего натриевого канала; предполагается улучшение диастолической и микроваскулярной дисфункции, подавление желудочковых аритмий	RESTYLE HCM
Лосартан, валсартан	Блокирует рецептор ангиотензина; снижает фиброз и синтез коллагена за счёт ингибирования ФНО- β	INHERIT, VANISH
Мавакамтен (Mavacamten)	Ингибирует кардиальный миозин за счет снижения освобождения фосфата из β -кардиального миозина-S1 благодаря этому подавляет гиперконтрактильность саркомеров	PIONEER-HCM MAVERICK-HCM EXPLORER-HCM
N-ацетилцистеин	Увеличивает чувствительность миофиламентов к Ca^{2+} , улучшает диастолическую функцию.	HALT-HCM
Аторвастастин	Уменьшает уровень сигнальных молекул, оксидативного стресса и апоптоза миоцитов	Nagueh SF, et al. 2010

ЛЕЧЕНИЕ: МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ (III) ТОЧКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАРМ. ПРЕПАРАТОВ



β-АР – β-адренорецепторы; КК L-типа – кальциевые каналы L-типа; ЖК – жирные кислоты; САР – саркоплазматический ретикулум; NaCa-OH – натрий-кальциевый обменный насос; RYR2 – рианодиновый рецептор; АТФ – АТФ.

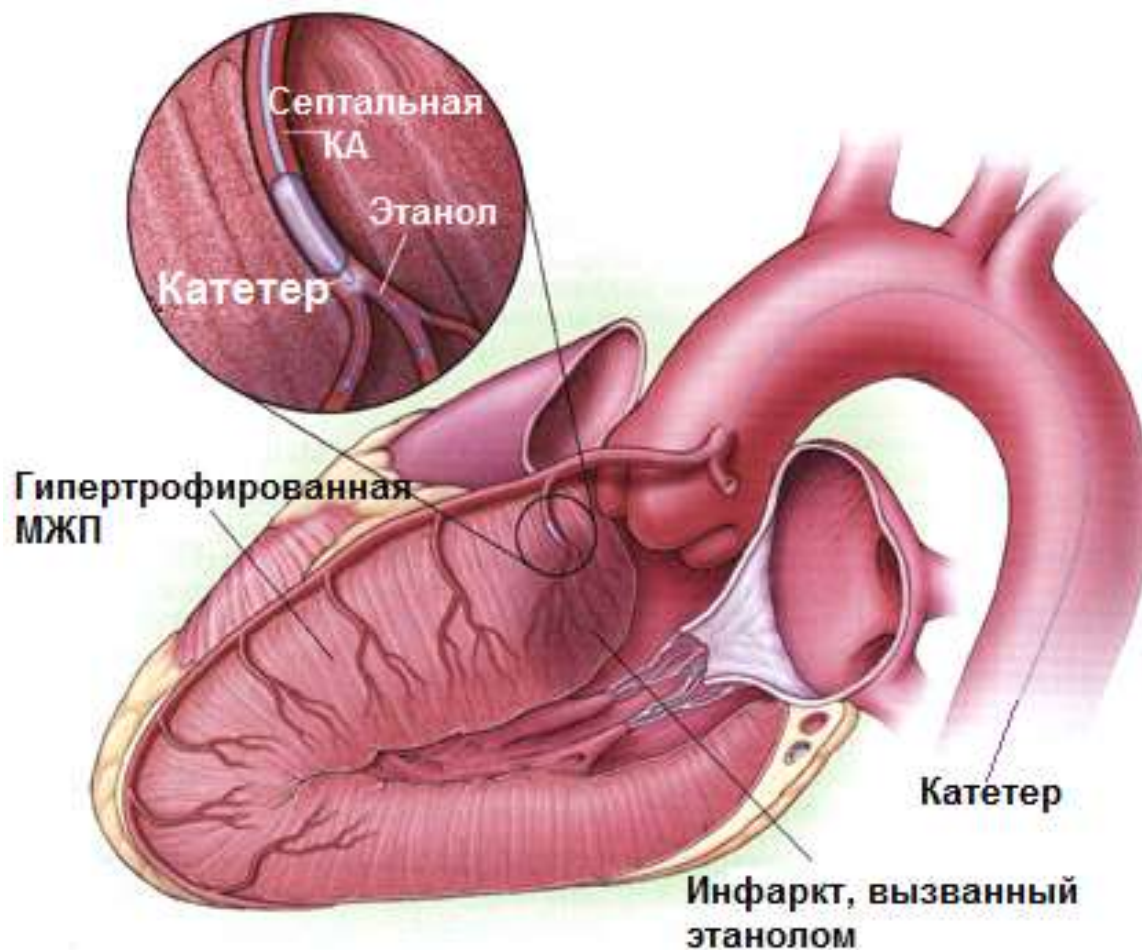
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ: МИЭКТОМИЯ



Расширенная септальная миэктомия трёхэтапным подходом основана на определении контакта передней створки митрального клапана и МЖП по данным трансэзофагеальной ЭхоКГ. Этот контакт обычно расположен на 18-22 мм (А) ниже края правой коронарной створки. Затем делаются надрезы на МЖП и удаляются фрагменты гипертрофированного миокарда (В, С, D).

Hodges K, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019;157(6): 2289-9.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ: АЛКОГОЛЬНАЯ АБЛАЦИЯ (СХЕМА)



С помощью катетера, введенного внутриаортально, дистальный конец вводится в септальную коронарную артерию и инъецируется этанол (95%, 1 мл), вызывая тем самым инфаркт базального отдела МЖП.

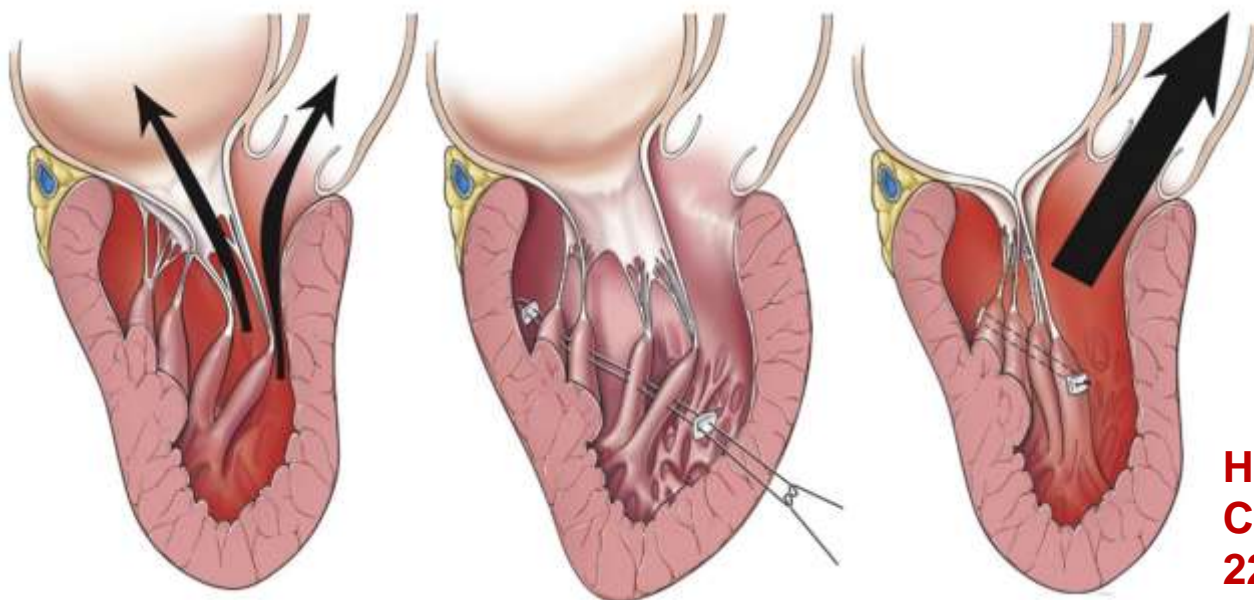
ВЫБОР ПРОЦЕДУРЫ – МИЭКТОМИЯ ИЛИ АЛКОГОЛЬНАЯ АБЛАЦИЯ – ОСНОВАН НА СОПОСТАВЛЕНИИ РЯДА ФАКТОРОВ:



НОВЫЕ ОПЕРАТИВНЫЕ МЕТОДИКИ ЛЕЧЕНИЯ ГКМП

- Хирургическая перегруппировка папиллярных мышц (рис.), удаление хорд, восстановление митрального клапана
- Апикальная миэктомия
- Транскатетерная коррекция митрального клапана
- Радиочастотная септальная абляция
- Высокоинтенсивная сфокусированная ультразвуковая септальная абляция

Tuohy CV, et al. Eur J Heart Fail. 2020 Feb;22(2):228-240.



Hodges K, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019;157(6): 2289-9.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- **ГКМП характеризуется гипертрофией миокарда как правило ЛЖ при отсутствии причин, ответственных за гипертрофию**
- **ГКМП является патологией с резко сниженными показателями диагностированных случаев. Около 90% больных ГКМП не знают о своём заболевании**
- **Заболевание у 60-70% является аутосомно-доминантной природы, вызванное мутацией генов белков кардиального миозина**
- **Среди ведущих патогенетических механизмов рассматривают состояние гиперконтрактильности саркомеров с повышенным расходом энергии, нарушение диастолической релаксации и изменение метаболизма катионов Ca^{2+}**
- **Важно: гипертрофия при этой патологии не ограничивается лишь базальной частью МЖП, а может наблюдаться в разных её отделах, свободной стенке ЛЖ, верхушке и даже правом желудочке**
- **В диагностике ГКМП решающая роль отводится визуализирующим методам. ЭхоКГ является доступным, дешёвым и информативным методом исследования**
- **При выборе тактики лечения учитывают возраст больного, наличие симптомов заболевания, наличие и степень обструкции ВТ ЛЖ, риск ВСС, имеющиеся нарушения ритма и проводимости и др. факторы**
- **Среди традиционных фармакологических препаратов применяют β -адреноблокаторы, антагонисты кальция (верапамил и дилтиазем) и дизопирамид**
- **Среди новых препаратов, обнадёживающие результаты получены в исследованиях мовакамтена – первого, селективного аллостерического ингибитора АТФ-зы кардиального миозина, который уменьшает перекрёстное связывание актина и миозина, таким образом подавляет сократимость миокарда и улучшает энергетические процессы**
- **При неэффективности консервативной терапии прибегают к интервенционным процедурам, наиболее разработанными из которых являются хирургическая миктомия и алкогольная септальная абляция**



**БЛАГОДАРИМ
ЗА ВНИМАНИЕ!**