

АПИКАЛЬНАЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Марушкин Н.С., Ефанов К.И., Тарадин Г.Г.



«Избранные вопросы терапии. Посвящена памяти профессора А.И. Дядыка»
Донецк, 7 июня 2024 г.

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся гипертрофией миокарда левого желудочка 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 гипертрофией левого желудочка.

При апикальной ГКМП (АГКМП) гипертрофия охватывает миокард верхушки левого желудочка с уменьшением полости левого желудочка.

Эпидемиология

Наиболее часто АГКМП регистрируется в странах Восточной Азии, на которую приходится 35–40 % случаев ГКМП. Фенотип менее распространен в странах Европы и Северной Америки: у 3-10 % больных ГКМП.

АГКМП чаще наблюдается у мужчин, чем женщин (соотношение от 1,6 до 2,8:1) и, как правило, диагностируется в среднем возрасте.

Hughes RK, Knott KD, Malcolmson J, Augusto JB, Mohiddin SA, Kellman P, et al. 2020 Apical hypertrophic cardiomyopathy: the variant less known. *J Am Heart Assoc.* **2020**;9(5):e015294.

Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г., Куглер Т.Е. Особенности гипертрофии левого желудочка и характеристика фенотипических вариантов у больных ГКМП. *Архивъ внутренней медицины.* **2023**;13(4):282-293

Генетика

ГКМП наследуется по аутосомно-доминантному типу. Зарегистрировано более 1500 мутаций в более чем 15 генах, кодирующих функциональные и структурные белки саркомера.

Наиболее распространенными являются мутации генов тяжелой цепи β -миозина (MYH7) и миозин-связывающего белка С (MYBPC3), которые определяют до 70 % наследственных мутаций, выявляемых при ГКМП.

Патофизиологические особенности АГКМП

Диастолическая дисфункция

Молекулярный уровень

- Мутации
- Нарушение обмена кальция и чувствительности к нему

Тканевой уровень

- Гипертрофия
- Фиброз
- Разнонаправленность мышечных волокон

Органный уровень

- Изменение геометрии миокарда
- Ишемия миокарда

Аритмогенный субстрат

- Разнонаправленность мышечных волокон
- Интерстициальный фиброз
- Поражение микрососудистого русла
- Дилатация левого предсердия

Среднежелудочковая обструкция с облитерацией полости

- Утолщение миокарда на уровне середины желудочка
- Парадоксальный диастолический кровоток
- Наличие диастолического градиента

Апикальная аневризма

- Высокий риск тромбоэмболических событий, желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти

Как правило, для АГКМП не характерны обструкция выносящего тракта левого желудочка и митральная регургитация.

Патофизиологические особенности

Утолщение стенок верхушки левого желудочка приводит к уменьшению его диастолического объема, и, как следствие, – уменьшению сердечного выброса. Гипертрофия левого желудочка приводит к ишемии миокарда наряду с формированием интерстициального фиброза. Отмеченные изменения в миокарде приводят к диастолической дисфункции, помимо повышения давления наполнения.

Увеличение толщины апикальных стенок может создавать градиент давления на уровне середины левого желудочка, способствуя формированию характерной для АГКМП апикальной аневризмы

Hughes RK, Knott KD, Malcolmson J, Augusto JB, Mohiddin SA, Kellman P, et al. 2020 Apical hypertrophic cardiomyopathy: the variant less known. J Am Heart Assoc. **2020**;9(5):e015294.

Paluszkiewicz J, Krasinska B, Milting H, Gummert J, Pyda M. Apical hypertrophic cardiomyopathy: diagnosis, medical and surgical treatment. Kardiochir Torakochirurgia Pol. **2018**;15(4):246-253.

Патогенез формирования апикальной аневризмы

Первая стадия: облитерация апикальной части полости левого желудочка в систолу за счет гипертрофии стенок миокарда.

Вторая стадия: расширение апикальной щели в систолу, что обусловлено проксимальной обструкцией гипертрофированных сегментов и снижением сократимости дистальных отделов гипертрофированного миокарда.

Третья стадия: трансформация апикальной щели в выпячивание, развитие апикальной аневризмы.

Клинические проявления

Клинические симптомы АГКМП: боль в груди, одышка при нагрузке, учащенное сердцебиение, обмороки, общая слабость.

В ретроспективном исследовании, включавшем 208 пациентов с АГКМП, дискомфорт или боль в грудной клетке отмечались у 91,8 % пациентов, учащенное сердцебиение – у 30,8 %, одышка при физической нагрузке – у 10,6 %, предобмороки/обмороки – у 7,2 %.

Жизнеугрожающие осложнения АГКМП (тромбоэмболические события, желудочковые тахикардии, внезапная сердечная смерть) развиваются приблизительно у трети пациентов.

Yan L, Wang Z, Xu Z, Li Y, Tao Y, Fan C. Two hundred eight patients with apical hypertrophic cardiomyopathy in China: clinical feature, prognosis, and comparison of pure and mixed forms. Clin Cardiol. **2012** Feb;35(2):101-6.

Huang W, Guan L, Liu L, Mu Y. Apical hypertrophic cardiomyopathy with apical endomyocardial fibrosis and calcification: Two case reports. Medicine (Baltimore). **2019**;98(27):e16183.

Диагностика

- Электрокардиография
- Эхокардиография и доплерография
- Магнитно-резонансная томография сердца
- Компьютерная томография и ангиография
- Однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- Сывороточные биомаркеры

Электрокардиография

Электрокардиографической особенностью АГКМП являются вольтажные признаки гипертрофии левого желудочка с гигантскими отрицательными зубцами Т (≥ 10 мм), особенно в левых грудных отведениях.

По данным исследований, примерно у 90 % больных АГКМП обнаруживаются отрицательные зубцы Т, при этом гигантские зубцы Т - в 11-47 % случаев.

Имеются данные, свидетельствующие об удлинении сегмента QT у пациентов с АГКМП и верхушечными аневризмами.

Kang L, Li YH, Li R, Chu QM. Predicting apical hypertrophic cardiomyopathy using T-wave inversion: Three case reports. *World J Clin Cases*. **2023** Sep 6;11(25):5970-5976.

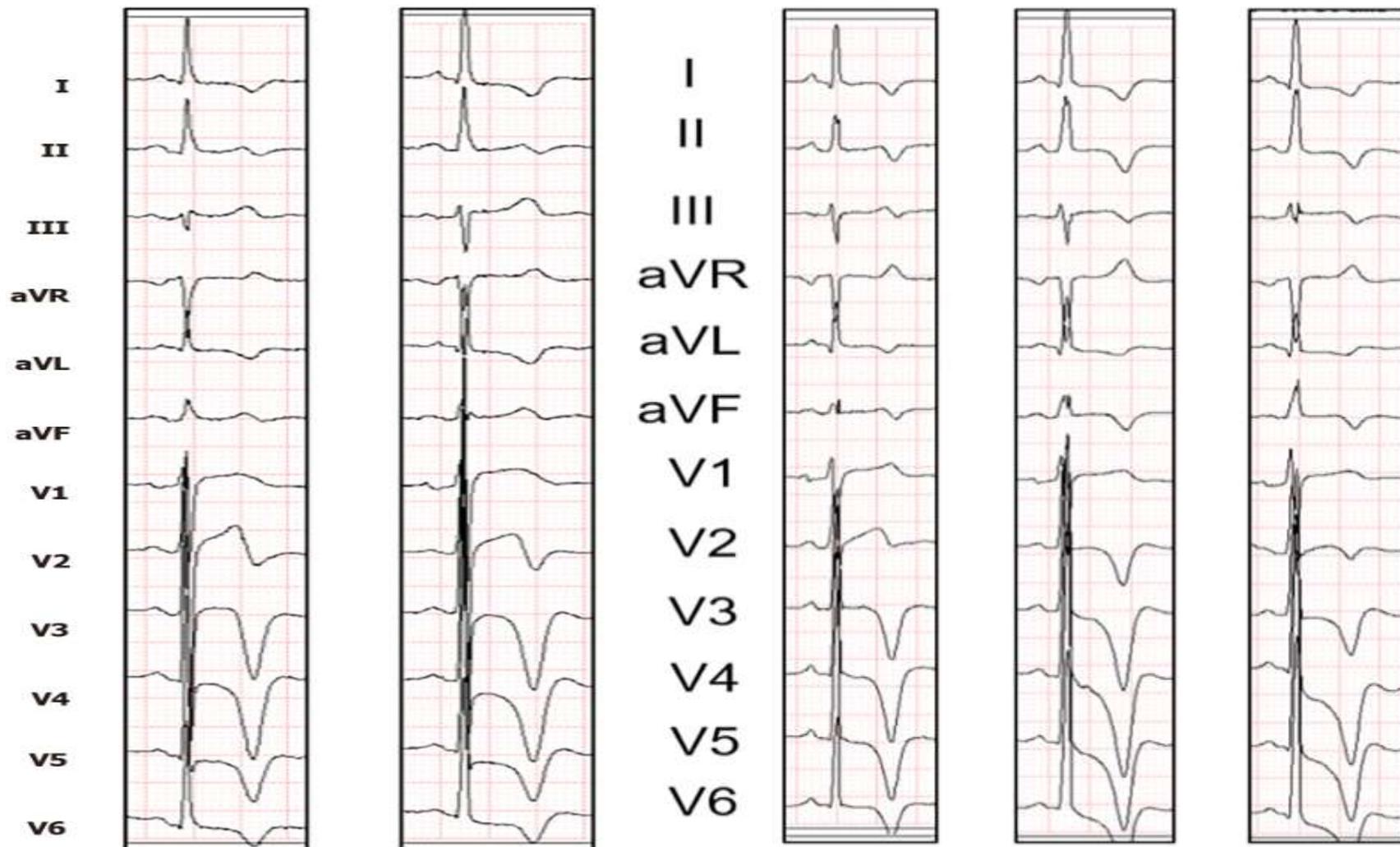
Sanghvi NK, Tracy CM. Sustained ventricular tachycardia in apical hypertrophic cardiomyopathy, midcavitary obstruction, and apical aneurysm. *Pacing Clin Electrophysiol*. **2007**;30(6):799-803.

Электрокардиография

2016.08.06

2020.7.24

A 2016.01.03 2018.12.09 2020.11.16



Эхокардиография

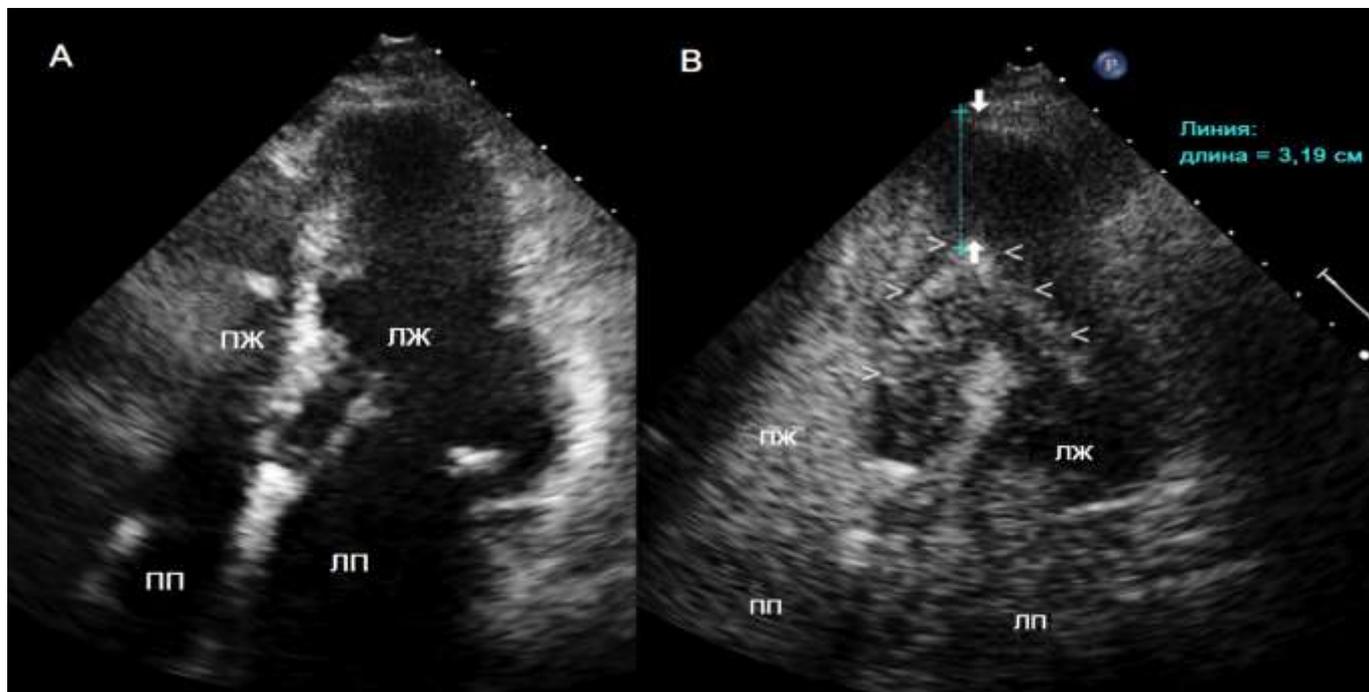
ЭхоКГ-обследование позволяет выявить:

- Распространенность и выраженность гипертрофии левого желудочка;
- Наличие облитерации полости и апикальной аневризмы;
- Обструкцию на любом уровне левого желудочка;
- Систолическую и диастолическую дисфункции;
- Особенности митрального клапана и папиллярных мышц.

При выполнении ЭхоКГ возможно обнаружение формы левого желудочка по типу карточной масти «пики», патогномоничной для данного фенотипа ГКМП.

Nagueh SF, Phelan D, Abraham T, Armour A, Desai MY, Dragulescu A et al. Recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* **2022** Jun;35(6):533-569.
Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г., Ракитская И.В. Методы визуализации в диагностике гипертрофической кардиомиопатии. *Актуальные проблемы медицины.* **2023**; 46(4): 351–367.

Эхокардиография



АГКМП. **А.** В области верхушки левого желудочка отмечается плохое разграничение эндокарда и полости сердца. **В.** После введения контрастного вещества четко видны очертания эндокарда верхушки. Выраженная гипертрофия апикальной стенки левого желудочка (толщина 3,19 см).

Caiati C, Stanca A, Lepera ME. Case report: Diagnosis of apical hypertrophic cardiomyopathy that escaped clinical and echocardiographic investigations for twenty years: Reasons and clinical implications. *Front Cardiovasc Med.* **2023** Apr 24;10:1157599.

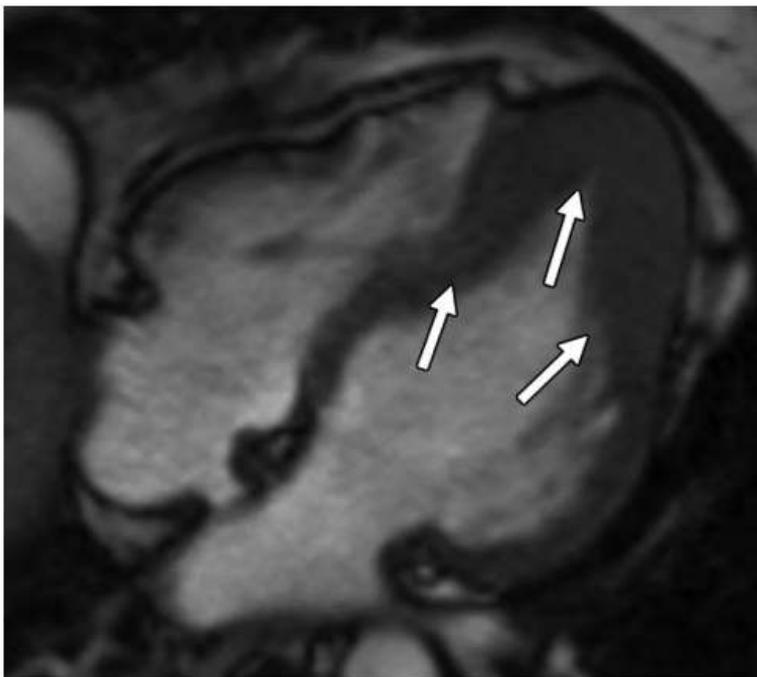
Магнитно-резонансная томография сердца

В настоящее время использование МРТ является стандартным методом комплексного обследования пациентов с ГКМП, особенно при подозрении на АГКМП. Метод позволяет точно определить локализацию и степень гипертрофии левого желудочка, наличие апикальной аневризмы.

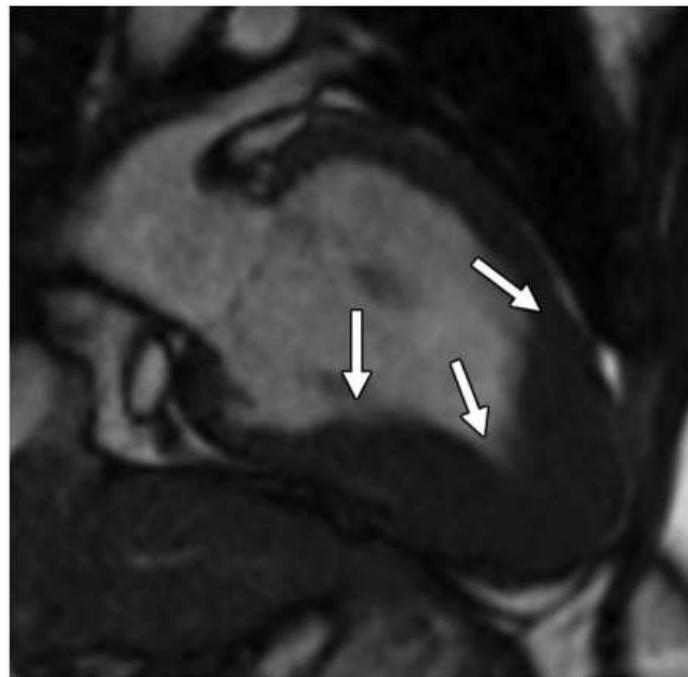
Конфигурация полости левого желудочка в форме карточной «пики» в конце диастолы, которая лучше визуализируется из продольной проекции, указывает на АГКМП.

Li J., Fang J., Liu Y., Wei X. Apical hypertrophic cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis and management. *Clin Res Cardiol.* **2023** Nov 20.
Baxi A.J., Restrepo C.S., Vargas D., Marmol-Velez A., Ocazonez D., Murillo H. Hypertrophic cardiomyopathy from A to Z: genetics, pathophysiology, imaging, and management. *Radiographics.* **2016**;36(2):335-354.

Магнитно-резонансная томография сердца



a.



b.

Апикальная гипертрофическая кардиомиопатия с конфигурацией левого желудочка по типу карточной «пики». **А.** Четырехкамерный срез. **Б.** Срез по вертикальной длинной оси.

Медикаментозная терапия

Лечение больных с АГКМП предполагает тактику ведения, как при «классической» ГКМП (крупные рандомизированные исследования отсутствуют).

Рекомендуется назначение β -адреноблокаторов в качестве препаратов первой линии. Препаратами второй линии являются недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов.

Верапамил и дилтиазем обладают отрицательными инотропным и хронотропным эффектами, что приводит к уменьшению боли в груди, увеличению времени диастолического наполнения левого желудочка и улучшению миокардиальной перфузии.

Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г., Кононенко Л.В. Фармакотерапия гипертрофической кардиомиопатии. Южно-Российский журнал терапевтической практики. **2023**;4(4):6-13.

Doctorian T., Mosley W.J., Do B. Apical hypertrophic cardiomyopathy: case report and literature review. Am J Case Rep. **2017** May 12;18:525-528.

Медикаментозная терапия

Назначение группы иАПФ нацелено на уменьшение выраженности симптомов и снижение смертности.

Дополнительные возможности лечения АГКМП представляют из себя подходы, нацеленные на антифибротический и антигипертрофический эффекты благодаря влиянию на ренин–ангиотензин-альдостероновую систему.

Низкие дозы петлевых или тиазидных диуретиков могут быть использованы для уменьшения как выраженности одышки, так и перегрузки объемом у пациентов с АГКМП.

Force M, McDonagh TA, Metra M, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the ESC. Eur J Heart Fail. **2016**;18(8):891-975.

Медикаментозная терапия

В последние годы активный интерес вызывает группа ингибиторов кардиального миозина: мавакамтен и афикамтен.

Механизм действия этих препаратов основан на ингибировании миозиновой АТФ-азы, за счет чего происходит уменьшение количества «актин-миозин» поперечных мостиков, что приводит к снижению состояния гиперконтрактивности и улучшению энергетической регуляции миокарда.

Однако данные препараты проходят клинические испытания, поэтому возможность их применения еще обсуждается.

Хирургическое лечение

Предпочтительным методом хирургического лечения АГКМП является апикальная миоэктомия.

Показана пациентам, имеющим выраженные симптомы и диастолическую сердечную недостаточность, класс III-IV по NYHA, несмотря на проводимую медикаментозную терапию, с сохранной ФВ и полостью левого желудочка менее 50 мл/м².

Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. **2020**;142(25):e533-e557.
Saitoh D., Saji M., Takanashi S. Extended myectomy for apical hypertrophic cardiomyopathy: a case report. *J Cardiothorac Surg*. **2021**;16(1):360.

Хирургическое лечение

Дополнительные меры ведения пациентов с АГКМП включают установку имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора для первичной профилактики внезапной сердечной смерти у пациентов высокого риска.

Установку кардиовертера-дефибриллятора следует обсуждать пациентам с АГКМП, имеющим ≥ 1 основного фактора риска внезапной сердечной смерти.

В случае прогрессирования симптомов и ухудшения качества жизни пациента, несмотря на проводимую терапию, необходимо рассмотреть трансплантацию сердца.

Li J., Fang J., Liu Y., Wei X. Apical hypertrophic cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis and management. Clin Res Cardiol. **2023** Nov 20.
Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS, Mooney PJ, Fatima A, Patel P, et al. Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association Strategy for prevention of sudden cardiac death in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. JAMA Cardiol. **2019** Jul 1;4(7):644-657.

Факторы риска ВСС

Основные факторы риска	Описание
Наличие ВСС в семейном анамнезе	≥1 случаев ВСС у близкого родственника младше 50 лет, связанных с ГКМП
Выраженная ГЛЖ	Наличие максимальной толщины любого сегмента миокарда ЛЖ ≥30 мм, выявленной при ЭхоКГ или МРТ (может учитываться толщина ≥28 мм)
Необъяснимое синкопе	≥1 необъяснимого эпизода потери сознания <u>нейрокардиогенной природы</u>
Неустойчивая желудочковая тахикардия	≥3 последовательных желудочковых сокращений со скоростью ≥120 уд/мин в течение <30 сек во время амбулаторной ЭКГ, особенно в сочетании с другим фактором риска, например, LGE
Систолическая дисфункция ЛЖ	ФВ <50 % по данным ЭхоКГ или МРТ
Обширное LGE	Диффузное и обширное LGE, отражающее миокардиальный фиброз, с охватом ≥15 % массы ЛЖ (количественно или путем визуальной оценки)
Апикальная аневризма ЛЖ	Дискретный, тонкостенный, <u>дискинетический/акинетический</u> сегмент самой дистальной части ЛЖ, независимо от размера, с соответствующим прилегающим региональным рубцеванием

Примечания: ВСС – внезапная сердечная смерть, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ЛЖ – левый желудочек, ЭхоКГ – эхокардиография, МРТ – магнитно-резонансная томография, ЭКГ – электрокардиограмма, ФВ – фракция выброса, LGE – позднее усиление гадолиния

Профилактика ВСС

Современная эффективная профилактика ВСС основана на комплексном подходе, включающем в себя применение медикаментозных и хирургических методов лечения. Таких как: блокаторы ренин–ангиотензин–альдостероновой системы, β -АБ, антикоагулянты, антиагреганты, антиаритмические препараты и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора.

Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS, Mooney PJ, Fatima A, Patel P, et al. Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association Strategy for prevention of sudden cardiac death in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. JAMA Cardiol. **2019** Jul 1;4(7):644-657.

Спасибо за внимание!