ISSN:3030-332X
Impact factor: 9,493
International journal of scientific researchers

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Мамадалиев Сардорбек Шухратжон угли
Клинический ординатор по направлению Кардиология
Central Asian Medical University
doi:https://doi.org/10.5281/zenodo.23022498

Аннотация. Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) представляет собой генетически обусловленное заболевание миокарда с выраженной клинической и морфологической гетерогенностью. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении, поздняя верификация заболевания, недостаточная оценка риска внезапной сердечной смерти, аритмических осложнений и сердечной недостаточности остаются актуальными клиническими проблемами. Современная концепция ГКМП постепенно смещается от оценки только выраженности гипертрофии к комплексной характеристике фенотипа, генотипа, гемодинамических нарушений и аритмогенного субстрата.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, гипертрофия левого желудочка, обструкция выносящего тракта левого желудочка, магнитно-резонансная томография сердца, миокардиальный фиброз, внезапная сердечная смерть, генетическое тестирование, мавакантен, септальная миэктомия.

Введение. Гипертрофическая кардиомиопатия является наиболее распространенной наследственной кардиомиопатией и характеризуется увеличением толщины стенки левого желудочка, которое не может быть объяснено исключительно повышенной гемодинамической нагрузкой. Современные эпидемиологические исследования показывают, что фенотип ГКМП может встречаться примерно у 1 из 500 человек, что существенно выше числа пациентов, выявляемых в клинической практике. Это свидетельствует о наличии значительного количества недиагностированных случаев заболевания [1]. Клиническое течение ГКМП отличается выраженной вариабельностью. У части пациентов заболевание протекает бессимптомно и выявляется случайно при проведении электрокардиографии или эхокардиографии. У других пациентов постепенно развиваются одышка при физической нагрузке, боли в грудной клетке, снижение толерантности к физической нагрузке, синкопальные состояния и сердечная недостаточность. Наиболее тяжелыми осложнениями являются фибрилляция предсердий, желудочковые тахиаритмии и внезапная сердечная смерть [2,3]. Патогенетической основой большинства наследственных форм заболевания являются патогенные варианты генов, кодирующих белки саркомера. Нарушение функционирования саркомерного аппарата приводит к гиперсократимости миокарда, изменению энергетического метаболизма кардиомиоцитов, нарушению диастолической функции и развитию структурного ремоделирования. Постепенно формируются интерстициальный фиброз и микрососудистая дисфункция, которые могут определять клиническое течение заболевания даже при сохраненной фракции выброса левого желудочка [4].

Одним из наиболее важных фенотипических проявлений ГКМП является динамическая обструкция выносящего тракта левого желудочка (ОВТЛЖ). Она возникает преимущественно вследствие сочетания гипертрофии межжелудочковой перегородки, особенностей митрального клапана и систолического переднего движения передней створки митрального клапана. Выраженность обструкции может значительно изменяться в зависимости от условий нагрузки и сократимости миокарда. Таким образом, диагностика ГКМП не должна ограничиваться определением толщины стенки левого желудочка. Необходимо установить морфологический фенотип заболевания, определить наличие и степень ОВТЛЖ, оценить диастолическую и систолическую функцию, состояние митрального клапана, наличие фиброза, аритмий и других факторов риска. Важным этапом развития современной концепции заболевания стала интеграция данных генетики и мультимодальной визуализации. Согласно рекомендациям ESC 2023 года,

диагностика кардиомиопатий должна осуществляться по принципу последовательного фенотипического и этиологического анализа с привлечением специализированных центров и мультидисциплинарной команды [2]. В рекомендациях AHA/ACC 2024 года также подчеркивается необходимость комплексной клинической оценки, включающей подробный семейный анамнез, электрокардиографию и визуализацию сердца [3].

Особое значение приобретает магнитно-резонансная томография сердца (МРТ), позволяющая определить распределение гипертрофии и выявить участки миокардиального фиброза. Последний рассматривается как один из важных структурных субстратов желудочковых аритмий. В последние годы произошел существенный прогресс и в лечении ГКМП. Помимо традиционных β-адреноблокаторов, недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, хирургической септальной миэктомии и алкогольной септальной аблации, появились препараты, непосредственно воздействующие на саркомерный аппарат. Наиболее изученным представителем этой группы является мавакантен — ингибитор сердечного миозина [5]. В связи с этим систематизация современных диагностических и терапевтических подходов к ГКМП имеет важное практическое значение.

Цель исследования. Систематизировать современные данные о диагностике, фенотипической характеристике, стратификации риска и персонализированной терапии пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.

Задачи исследования

1. Проанализировать современные критерии диагностики ГКМП.
2. Оценить значение эхокардиографии и МРТ сердца в фенотипической характеристике заболевания.
3. Рассмотреть современные подходы к генетическому тестированию и семейному скринингу.
4. Проанализировать основные факторы риска внезапной сердечной смерти.
5. Оценить современные возможности медикаментозной и интервенционной терапии.

Материалы и методы. Исследование выполнено в формате аналитического обзора современной научной литературы. Для подготовки статьи были проанализированы международные клинические рекомендации и результаты клинических исследований, опубликованные в рецензируемых медицинских журналах. Основное внимание уделялось публикациям, посвященным диагностике, генетике, мультимодальной визуализации, стратификации риска и лечению ГКМП.

Ключевыми документами являлись:

1. 2023 ESC Guidelines for the Management of Cardiomyopathies;
2. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy;
3. результаты исследования EXPLORER-HCM;
4. результаты исследования VALOR-HCM;
5. современные исследования генотип-фенотипических взаимосвязей;
6. исследования по роли МРТ и миокардиального фиброза в стратификации риска.

Анализ литературы проводился по пяти основным направлениям:

1. диагностические критерии ГКМП;
2. структурно-функциональная характеристика сердца;
3. генетические особенности заболевания;
4. риск внезапной сердечной смерти и тромбоэмболических осложнений;
5. медикаментозные и хирургические методы лечения.

Результаты. Согласно рекомендациям ESC, у взрослых ГКМП определяется при наличии увеличения толщины стенки левого желудочка до ≥15 мм в любом сегменте, если данное изменение не объясняется исключительно патологической гемодинамической нагрузкой [2]. При толщине миокарда 13–14 мм диагноз требует дополнительной оценки семейного анамнеза, генетических данных, изменений на электрокардиограмме и других признаков заболевания. Это положение имеет принципиальное значение, поскольку изолированная гипертрофия левого желудочка может наблюдаться при артериальной гипертензии, аортальном стенозе,

инфильтративных заболеваниях миокарда и у спортсменов. Следовательно, основная диагностическая задача заключается не только в обнаружении гипертрофии, но и в установлении ее причины.

Эхокардиографическая характеристика. Эхокардиография является основным методом первичной визуализации при подозрении на ГКМП. При исследовании необходимо оценивать толщину всех сегментов левого желудочка, поскольку заболевание может иметь различные морфологические варианты. Помимо классической асимметричной гипертрофии межжелудочковой перегородки, могут наблюдаться апикальная, среднежелудочковая и другие формы. Особое внимание уделяется определению градиента в выносящем тракте левого желудочка. Важным преимуществом эхокардиографии является возможность проведения провокационных проб. У пациента с отсутствием выраженной обструкции в покое динамическая ОВТЛЖ может выявляться при пробе Вальсальвы или физической нагрузке. Поэтому однократное измерение градиента в покое не всегда позволяет объективно оценить гемодинамическую значимость заболевания.

Роль МРТ сердца. МРТ сердца является важнейшим дополнительным методом исследования пациентов с ГКМП. В отличие от эхокардиографии, МРТ позволяет получать высокоточные изображения всех отделов сердца и объективно определять распространенность гипертрофии. Особенно важна оценка позднего гадолиниевого усиления (LGE), отражающего наличие фиброза миокарда. Фиброз имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение. Формирование фиброзной ткани создает неоднородный электрический субстрат, способствующий возникновению желудочковых аритмий. Современные рекомендации рассматривают МРТ сердца как важный компонент комплексной оценки пациентов с ГКМП, особенно в случаях, когда эхокардиографические данные недостаточны или необходимо уточнить анатомический фенотип заболевания [2,3].

Генетические особенности. ГКМП относится к заболеваниям с выраженной генетической гетерогенностью. Наиболее значимыми являются варианты генов, кодирующих саркомерные белки. В метаанализе 2024 года, включившем 30 исследований и 10 825 пациентов с ГКМП, патогенные варианты саркомерных генов были выявлены примерно у 41% индексных пациентов. Наличие саркомерных мутаций ассоциировалось с определенными различиями клинического фенотипа, включая более высокую частоту некоторых аритмических проявлений и сердечной недостаточности [6]. Генетическое тестирование имеет значение не только для самого пациента. При выявлении патогенного варианта появляется возможность проведения каскадного обследования родственников. Особенно важно обследование родственников первой степени родства, поскольку фенотип заболевания может отсутствовать на ранних этапах жизни при наличии генетической предрасположенности. Таким образом, генетическое консультирование является частью современного диагностического алгоритма ГКМП, а не самостоятельным лабораторным исследованием.

Стратификация риска внезапной сердечной смерти. Внезапная сердечная смерть является одним из наиболее тяжелых осложнений ГКМП. Современная оценка риска основана на совокупности факторов. К ним относятся:

1. перенесенная остановка сердца;
2. устойчивая желудочковая тахикардия;
3. необъяснимые синкопальные состояния;
4. семейный анамнез внезапной сердечной смерти;
5. выраженная гипертрофия левого желудочка;
6. несустойчивая желудочковая тахикардия;
7. снижение систолической функции;
8. апикальная аневризма;
9. выраженный миокардиальный фиброз;
10. другие фенотипические характеристики.

Принципиально важно, что ни один из этих параметров не следует интерпретировать изолированно. Риск определяется совокупностью характеристик пациента. У пациентов с

высоким риском может рассматриваться имплантация кардиовертера-дефибриллятора для профилактики внезапной сердечной смерти. Современные рекомендации подчеркивают необходимость индивидуального принятия решения и обсуждения с пациентом потенциальной пользы и осложнений устройства [3].

Фибрилляция предсердий. Фибрилляция предсердий является частым осложнением ГКМП и может значительно ухудшать переносимость физической нагрузки и течение сердечной недостаточности. Наличие фибрилляции предсердий у пациентов с ГКМП сопровождается повышенным риском тромбоэмболических осложнений. Поэтому подход к антикоагулянтной терапии отличается от стандартного алгоритма для пациентов без ГКМП. Согласно рекомендациям AHA/ACC 2024 года, у пациентов с ГКМП и клинической фибрилляцией предсердий прямые пероральные антикоагулянты являются предпочтительным вариантом независимо от значения CHA_2DS_2-VASc [3]. Это подчеркивает необходимость регулярного мониторирования ритма даже у пациентов без выраженных симптомов.

Современная фармакотерапия. Терапия ГКМП должна быть направлена не только на снижение симптомов, но и на коррекцию конкретного патофизиологического механизма. При симптомной обструктивной ГКМП β-адреноблокаторы являются одним из основных вариантов начальной терапии. Их эффект связан преимущественно со снижением частоты сердечных сокращений и уменьшением потребности миокарда в кислороде. При непереносимости или недостаточной эффективности β-адреноблокаторов могут применяться верапамил или дилтиазем у подходящих пациентов. Принципиально новым направлением стали ингибиторы сердечного миозина. Мавакантен уменьшает избыточное взаимодействие актина и миозина и тем самым снижает гиперсократимость миокарда. В рандомизированном исследовании EXPLORER-HCM применение мавакантена у пациентов с симптомной обструктивной ГКМП приводило к улучшению функционального состояния и снижению степени обструкции по сравнению с плацебо [5]. В исследовании VALOR-HCM у пациентов, направленных на септальную редукцию, лечение мавакантеном снижало необходимость проведения хирургической или интервенционной септальной редукции [7]. Таким образом, ингибиторы сердечного миозина впервые позволили воздействовать непосредственно на один из ключевых молекулярных механизмов ГКМП. Однако применение этой терапии требует регулярного контроля функции левого желудочка, поскольку чрезмерное снижение сократимости может стать клинически значимым осложнением.

Септальная редукция. У пациентов с тяжелыми симптомами и выраженной ОВТЛЖ, сохраняющимися несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, может рассматриваться септальная редукция. Основными методами являются хирургическая септальная миэктомия и алкогольная септальная аблация. Хирургическая миэктомия позволяет устранить гипертрофированный участок межжелудочковой перегородки и уменьшить динамическую обструкцию. Алкогольная септальная аблация заключается в введении этанола в соответствующую септальную ветвь коронарной артерии с формированием контролируемого локального инфаркта и последующего уменьшения массы гипертрофированного миокарда. Выбор метода зависит от анатомии, возраста, сопутствующей патологии, опыта центра и предпочтений пациента. Современные рекомендации подчеркивают, что септальная редукция должна выполняться в специализированных центрах с достаточным опытом лечения ГКМП [3].

Физическая активность. Современная концепция физической активности при ГКМП также претерпела существенные изменения. Ранее пациентам часто рекомендовалось практически полное ограничение физической нагрузки. Современные данные не поддерживают универсальный запрет физической активности. В рандомизированном исследовании умеренной и высокой интенсивности физических тренировок у пациентов с ГКМП физическая активность была связана с улучшением физической работоспособности без выявления значимого ухудшения сердечно-сосудистого ответа на нагрузку в рамках исследуемой популяции [8]. При этом интенсивность физической нагрузки должна определяться индивидуально с учетом клинического фенотипа, симптомов, наличия обструкции, аритмий и индивидуального риска.

Обсуждение. Полученные в результате анализа литературы данные свидетельствуют о том, что современная концепция ГКМП существенно отличается от подходов, применявшихся

несколько десятилетий назад. Ранее основной акцент делался преимущественно на выраженности гипертрофии миокарда. В настоящее время заболевание рассматривается как сложный генетически обусловленный процесс, при котором необходимо одновременно оценивать морфологию, гемодинамику, электрофизиологический субстрат, генетический профиль и клинический статус пациента. Особое значение имеет переход от понятия «гипертрофия» к понятию «фенотип ГКМП». Два пациента с одинаковой толщиной межжелудочковой перегородки могут иметь совершенно различный прогноз в зависимости от наличия обструкции, фиброза, аритмий, апикальной аневризмы, семейного анамнеза и других факторов. МРТ сердца в этом отношении имеет принципиальное значение. Выявление фиброза с помощью LGE позволяет получить дополнительную информацию о структурном субстрате заболевания. При этом наличие фиброза не должно рассматриваться как самостоятельное основание для назначения определенного лечения, а должно интерпретироваться в контексте общего клинического риска. Генетические исследования также изменили представление о ГКМП. В настоящее время генетическая диагностика позволяет перейти от лечения одного пациента к семейному скринингу. При выявлении патогенного варианта обследование может быть направлено на родственников, находящихся в группе потенциального риска. Отдельного внимания заслуживает связь генотипа с фенотипом. Согласно современному метаанализу, саркомерные мутации выявляются примерно у 41% индексных пациентов с ГКМП и ассоциируются с определенными клиническими характеристиками и исходами [6]. Однако генетический статус не может полностью заменить клиническую стратификацию риска. Таким образом, терапия ГКМП постепенно переходит от исключительно гемодинамического контроля к патогенетически ориентированному лечению.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arbelo E., Protonotarios A., Gimeno J.R., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J. 2023;44(37):3503–3626.
2. Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: a brief overview. Am J Cardiol. 2024;212S:S1–S3.
3. Desai M.Y., Owens A., Geske J.B., et al. Myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy. JAMA Cardiol. 2022.
4. Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A., et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J. 2014;35:2733–2779.
5. Geske J.B., Ommen S.R., Gersh B.J. Hypertrophic cardiomyopathy: clinical update. JACC Heart Fail. 2018;6:364–375.
6. Huang Z., Lin K., Huang J., et al. Characteristics and outcomes associated with sarcomere mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2024;409:132213.
7. Lampert R., Ackerman M.J., Marino B.S., et al. Vigorous Exercise in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. JAMA Cardiol. 2023;8:595–605.
8. MacNamara J.P., Dias K.A., Hearon C.M. Jr., et al. Randomized Controlled Trial of Moderate- and High-Intensity Exercise Training in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Effects on Fitness and Cardiovascular Response to Exercise. J Am Heart Assoc. 2023;12:e031399.
9. Marian A.J., Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. Circ Res. 2017;121:749–770.
10. Maron B.J., Ommen S.R., Semsarian C., Spirito P., Olivotto I., Maron M.S. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. J Am Coll Cardiol. 2014;64:83–99.
11. Maron B.J., Rowin E.J., Casey S.A., Link M.S., Lesser J.R., Chan R.H., Garberich R.F., Udelson J.E., Maron M.S. Hypertrophic cardiomyopathy in adulthood associated with low cardiovascular mortality with contemporary management strategies. J Am Coll Cardiol. 2015;65:1915–1928.
12. Maron B.J., Rowin E.J., Udelson J.E., et al. Clinical spectrum and management of hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2018;72:1600–1616.

13. Olivotto I., Oreziak A., Barriales-Villa R., et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020;396:759–769.
14. Ommen S.R., Ho C.Y., Asif I.M., et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation. 2024;149:e1239–e1311.
15. Saberi S., Cardim N., Yamani M., et al. Mavacamten Favorably Impacts Cardiac Structure in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: EXPLORER-HCM Cardiac Magnetic Resonance Substudy Analysis. Circulation. 2021;143:606–608.