

# ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ, СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ И ЛЕЧЕНИЕ ДАННОЙ ПАТОЛОГИИ

Н.Ю. КИРКИНА, А.Н. САВКИНА

Тулский государственный университет, медицинский институт, Тула

*Освещены основные вопросы, связанные с гипертрофической кардиомиопатией. Несмотря на неширокую распространенность, данная патология остается одной из самых частых причин внезапной сердечной смерти у молодых людей. Представлена информация по диагностике и лечению больных с гипертрофической кардиомиопатией (различных патофизиологических вариантов).*

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия, этиология, патофизиология, лечение.

**Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП)** представляет собой наследуемое заболевание сердечной мышцы, характеризующееся выраженной гипертрофией преимущественно левого желудочка с отсутствием дилатации камер сердца без признаков другой кардиальной патологии или системных заболеваний, ответственных за развитие гипертрофии [1, 2, 9].

ГКМП впервые была описана в XIX в., тогда ее эквивалентом считали субаортальный мышечный стеноз. После публикации J. Brigden данный термин долгое время применяли на практике. Тогда же было показано, что в основе заболевания лежит неравномерная гипертрофия миокарда, приводящая к нарушениям внутрисердечной гемодинамики — обструкция выносящего тракта левого желудочка (ВТЛЖ). В дальнейшем были описаны разновидности ГКМП без субаортального стеноза, в том числе и семейные формы заболевания [4].

В среднем распространенность ГКМП оценивается как 1:500 человек [2]. Это заболевание распространено в Канаде, США, Западной Европе, Южной Америке, Австралии, Японии и Китае. Проявления болезни похожи и не зависят от географической зоны.

Несмотря на неширокую распространенность, ГКМП, так же как и первичные электрические болезни сердца, остается одной из самых частых причин внезапной сердечной смерти (ВСС) у молодых людей. В частности, среди причин смерти действующих спортсменов (как правило, молодых людей) доля ГКМП наиболее велика и достигает 36% [4].

## Этиология

Генетические изменения. В 1990 г впервые была описана мутация гена тяжелой цепи  $\beta$ -

миозина (MYH7), некоторое время считавшаяся единственной причиной развития этой формы кардиомиопатии. В последующем в результате интенсивных поисков была обнаружена весьма «обширная гетерогенность генетического субстрата ГКМП». У больных с позитивным генетическим тестом примерно в 70–80% случаев обнаружены мутации доказанной или сомнительной патогенности в двух наиболее часто встречаемых генах — тяжелой цепи  $\beta$ -миозина (MYH7) и миозин-связывающем протеине C (MYBSP3). Реже встречаются мутации в других генах: тропонин T, тропонин I,  $\alpha$ -тропомиозин,  $\alpha$ -кардиальный актин [2]. В ряде исследований получены данные о влиянии полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ (MMPs) на развитие гипертрофии миокарда и ремоделирования левого желудочка [5]. Также проводились исследования с целью изучения роли полиморфизмов генов, кодирующих компоненты РААС (AGT, AGTR1, CYP11B2, CMA1) и маркеров, характеризующих эту систему (ACE и АП II), у больных ГКМП с различными вариантами клинического течения. В результате этих исследований выявили, что генотип AG полиморфизма гена хиазмы CMA1 A(-1903) G является наиболее важным неблагоприятным фактором, оказывающим влияние на течение ГКМП [3].

## Патофизиология

Патофизиологические особенности течения и прогрессии ГКМП представлены цепью взаимодействующих между собой событий и включают:

- Обструкцию ВТЛЖ;
- Диастолическую дисфункцию;

- Ишемию миокарда и снижение коронарного резерва;
- Нарушения ритма.

### **Обструкция выносящего тракта ЛЖ**

Проведенные многоцентровые исследования показали, что обструкция ВТЛЖ является независимым, долгосрочным и решающим фактором прогрессирования сердечной недостаточности (СН) при этой кардиомиопатии, хотя и имеет слабую взаимосвязь с ВСС. Принципиальное решение вопроса о выборе тактики лечения больных основывается на выявлении наличия, степени выраженности субаортального градиента и симптомов СН.

С точки зрения гемодинамики ГКМП является преимущественно необструктивным заболеванием, при котором у большинства больных (примерно 70%) отсутствует градиент давления в ВТЛЖ в состоянии покоя. Таким образом, у трети пациентов отмечается обструкция в базальном состоянии (значение градиента  $\geq 30$  мм рт. ст.). Другая треть имеет лабильный, физиологически провоцируемый градиент ( $\leq 30$  мм рт. ст. в покое и  $\geq 30$  мм рт. ст. после физиологической провокации). И, наконец, последняя треть больных имеет необструктивную форму кардиомиопатии ( $\leq 30$  мм рт. ст. в покое, так и после физиологической провокации). Значительный градиент давления  $\geq 50$  мм рт.ст. в покое или после проведенных проб предоставляет критическое значение для решения принципиального вопроса о хирургическом вмешательстве, особенно в тех случаях, когда симптомы не поддаются коррекции терапевтическими методами [9].

Обструкция при ГКМП определяется рядом структурных изменений, включая уменьшение площади ВТЛЖ, выпячивание гипертрофированной межжелудочковой перегородки по направлению к выносящему тракту, смещение вперед створок митрального клапана в сочетании с гипердинамичным изгнанием крови из левого желудочка (эффект Вентури) и подтягиванием аппарата МК к межжелудочковой перегородке. Градиент в ВТЛЖ при ГКМП может самопроизвольно меняться и существенно варьировать при гидратации, приеме обильной пищи, а также после умеренного количества алкоголя.

Градиент обструкции обуславливает систолический шум изгнания крови, выслушиваемый у левого края грудины и на верхушке сердца, который может выявляться в положении лежа, при провокации физической нагрузкой или пробе Вальсальвы, а уменьшается при приседании. Систолическое переднее движение МК ответственно не только за субаортальную обструкцию, но также за сопутствующую митральную регур-

гитацию вследствие неполного смыкания самих створок. Осложнения заболевания, связанные с хроническим градиентом давления, такие как прогрессирующая СН, вероятно, опосредованы увеличенным стрессом стенок ЛЖ, ишемией миокарда и, в конце концов, гибелью кардиомиоцитов и замещением их фиброзной тканью.

### **Диастолическая дисфункция**

Диастолическая дисфункция обусловлена многими причинами и представляет одну из главных патофизиологических особенностей при ГКМП, характеризующихся нарушением релаксации желудочков и увеличением жесткости стенок камер сердца.

Фаза изоволюметрического расслабления в течение диастолы существенно удлинена и сопровождается снижением скорости и объема наполнения ЛЖ. Как следствие, отмечается компенсаторное усиление систолы предсердий к общему наполнению желудочков. Повышенное конечно-диастолическое давление ЛЖ при любых показателях конечно-диастолического объема негативно отражается на градиенте давления коронарной перфузии в диастолу. В свою очередь, диффузная ишемия миокарда негативно влияет на его релаксацию и увеличивает жесткость камер.

При физической нагрузке или любом другом варианте катехоламиновой стимуляции, укорочение диастолического периода наполнения наряду с развитием ишемии миокарда нередко вызывает боль в грудной клетке и/или увеличение давления в легочных венах, проявляющееся симптомами левожелудочковой недостаточности [9].

В связи с важностью ранней диагностики ГКМП, особенно у пациентов с семейным анамнезом без выраженной гипертрофии ЛЖ, данные, свидетельствующие о нарушении диастолической функции, вместе с изменениями структуры, функции МК и подклапанных структур, дилатацией левого предсердия могут расцениваться в качестве ценных диагностических маркеров начинающегося заболевания.

### **Ишемия миокарда и снижение коронарного резерва**

Нарушения микроциркуляции и ишемия миокарда отражают взаимосвязь различных механизмов, включая утолщение стенок интрамуральных сосудов с сужением просвета, сниженную артериолярную васкуляризацию по отношению к степени гипертрофии ЛЖ, миокардиальный фиброз, хаотичное расположение кардиомиоцитов и диастолическую дисфункцию. Неспособность коронарного кровотока увеличиваться в соответствии с возросшими потребностями предрасполагает

больных ГКМП к ишемии миокарда, что может приводить к синкопальным состояниям, неадекватному ответу артериального давления в ответ на физическую нагрузку, систолической и диастолической дисфункции и ВСС.

Ишемия миокарда, как общепризнанная составляющая патофизиологического процесса при ГКМП, приводит к серьезным осложнениям, оказывающим существенное влияние на клиническое течение, включая ремоделирование ЛЖ и систолическую дисфункцию.

Результаты исследований с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и магнитно-резонансной томографии показали, что степень дисфункции микроциркуляторного русла у больных ГКМП является независимым прогностическим критерием развития симптомов СН и смертности больных, а выявленные нарушения могут за много лет предшествовать клиническому ухудшению течения болезни. В связи с этим, интересными представляются данные исследования P.Bravo et al. (2012), в котором не обнаружено значимых корреляций между градиентом давления в ВТЛЖ и глобальными параметрами ишемии миокарда, оцениваемых по значениям перфузии, пика миокардиального кровотока и миокардиального резерва на основании результатов ПЭТ. В исследовании проводили сравнение указанных параметров у больных с обструктивной и необструктивной формами ГКМП. В качестве объяснения этого результата авторы полагают отсутствие прямой взаимосвязи между миопатическим процессом (на макроуровне и уровне микрососудистого русла) и обструктивным градиентом давления в ВТЛЖ.

### Нарушения ритма

У большинства больных ГКМП регистрируется синусовый ритм, однако при амбулаторном мониторингировании электрокардиограммы обычно выявляется высокая частота эпизодов суправентрикулярной тахикардии (23–26%), желудочковой экстрасистолии (77–86%), неустойчивой желудочковой тахикардии (14–26%). Фибрилляция предсердий (ФП) регистрируется в 24–30% случаев и чаще наблюдается у лиц старшего возраста и с увеличенным левым предсердием.

ФП является наиболее часто встречаемой устойчивой аритмией при ГКМП и обычно ее появление оправдывает применение агрессивных терапевтических подходов. Эта аритмия относительно хорошо переносится приблизительно третью больных и не является независимым предвестником ВСС. В свою очередь, сама ФП независимо ассоциируется со смертностью, об-

условленной СН, ишемическими инсультами и прогрессированием заболевания в долгосрочном периоде. Эпизоды пароксизмов ФП могут быть также ответственны за острое ухудшение клинической картины, синкопальные состояния или нарастание выраженности СН вследствие снижения диастолического наполнения и сердечного выброса в результате ускоренного желудочкового ритма и отсутствия систолы предсердий в условиях гипертрофированного, неподатливого и ишемизированного ЛЖ [2].

### Клиника

Основные клинические симптомы ГКМП — одышка, боли в области сердца, утомляемость, сердцебиение, нарушения сердечного ритма, обмороки и предобморочные состояния, возникающие при физическом и эмоциональном напряжении или без видимых причин.

Для ГКМП характерны типичные приступы стенокардии, возникающие в результате несоответствия коронарного кровотока и возросшей потребности гипертрофированного миокарда в кислороде, а также вследствие сдавления интрамуральных ветвей коронарных артерий и субэндокардиальной ишемии при диастолической дисфункции. Хотя ГКМП чаще встречается у мужчин, стенокардия обычно развивается у женщин.

При объективном обследовании больного I тон приглушен, определяется усиленный верхушечный толчок и пульсация в третьем межреберье слева от грудины, обусловленная гипертрофией левого предсердия, а также умеренное расширение относительной тупости сердца влево, склонность к брадикардии и артериальной гипотензии.

Часто выслушивается грубый скребущий систолический шум, интенсивность которого изменяется при смене положения тела, что свидетельствует об обструкции ВТЛЖ. В одних случаях шум лучше выслушивается в третьем или четвертом межреберье по левому краю грудины, в других — на верхушке сердца. У некоторых больных систолический шум проводится в подмышечную область, что свидетельствует о митральной недостаточности, закономерно возникающей при обструктивном типе ГКМП. Интенсивность шума переменна, иногда спонтанно изменяется, и его громкость в разные дни исследования неодинакова. Изменчивость шума объясняется нефиксированным сужением ВТЛЖ и влиянием различных факторов, увеличивающих или уменьшающих степень обструкции.

При необструктивном типе ГКМП также выслушивается систолический шум, который обусловлен турбулентностью потока крови в левом

желудочке в результате неравномерного сокращения участков гипертрофированного миокарда и не проводится на крупные сосуды. В ряде случаев наличие систолического шума объясняется пролапсом МК, возникающим вследствие нарушений взаимодействия клапанных структур, в частности при ослаблении натяжения хорд, обусловленном тем, что папиллярные мышцы приближаются к плоскости фиброзного кольца клапана.

В 75–95% случаев у больных с ГКМП отмечают изменения электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, прежде всего признаки гипертрофии левого желудочка — изменения сегмента ST и зубца T в левых грудных отведениях. Четкого соответствия величины зубца R в левых грудных отведениях толщине стенки левого желудочка по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) не наблюдается.

Данные ЭКГ зависят от локализации гипертрофированного миокарда. При гипертрофии межжелудочковой перегородки с распространением на свободную стенку левого желудочка чаще встречаются нарушения внутрижелудочковой проводимости: блокада левой ножки пучка Гиса, блокада трех ветвей пучка Гиса. Также могут наблюдаться патологические зубцы Q и QS, инверсия зубца T.

В зависимости от степени сужения выходного отдела левого желудочка, определяемого по градиенту давления, выделяют три гемодинамических типа ГКМП:

— Обструктивный тип — систолический градиент давления в выходном отделе левого желудочка в покое равен или превышает 30 мм рт. ст. (2,7 м/с по данным доплер-ЭхоКГ).

— Латентный тип — градиент давления в выходном отделе левого желудочка не превышает 30 мм рт. ст. в покое или превышает 30 мм рт. ст. при проведении нагрузочной пробы.

— Необструктивный тип — градиент давления в выходном отделе левого желудочка не превышает 30 мм рт.ст в покое и при проведении нагрузочной пробы.

Градиент давления в выходном отделе левого желудочка измеряют при помощи доплер-ЭхоКГ, что исключает необходимость катетеризации сердца при ГКМП, за исключением тех случаев, когда имеются подозрения на атеросклеротическое поражение артерий или клапанов сердца.

При ГКМП обструкцию может спровоцировать введение амилнитрита или добутамина, а увеличение градиента давления — прием дигидропиридиновых антагонистов кальция, нитратов, ингибиторов АПФ и дигоксина.

В литературе описано несколько десятков наблюдений инфекционного эндокардита при ГКМП. Частота эндокардита составляет 0,4%. Инфекционный процесс чаще поражает МК, чему способствует митральная регургитация. Основным возбудитель болезни — зеленающий стрептококк, в отдельных случаях стафилококк и пневмококк. Также может наблюдаться малосимптомное атипичное течение инфекционного эндокардита МК у больных с ГКМП: характерные клинические симптомы и лабораторные признаки активности воспалительного процесса отсутствовали, основным симптомом заболевания была прогрессирующая СН. Причинами прогрессирования процесса были перфорация клапана с нарастанием СН, а также тромбоемболии, в том числе в сосуды сердца.

При ГКМП возможно также развитие миокардита с обнаруживаемым вирусным геномом в ядрах миокардиальных клеток, усилением клинических проявлений основного заболевания и развитием СН. У пожилых больных с ГКМП встречается кальцификация митрального клапана, которая приводит к выраженной митральной регургитации.

Для больных старшего возраста характерно более тяжелое течение ГКМП. У них чаще развивается СН, ФП, преходящие нарушения мозгового кровообращения, инфекционный эндокардит [4].

### Диагностика

Основной метод диагностики — эхокардиография, которая позволяет выявить утолщение миокарда и оценить выраженность обструкции ВТЛЖ. Также применяют сцинтиграфию миокарда с <sup>201</sup>Tl.

Постановка диагноза ГКМП требует исключения возможных причин гипертрофии, в том числе врожденных и приобретенных пороков сердца, АГ, ИБС и др. Диагностические трудности обычно возникают при значительной гипертрофии миокарда у больных с невыраженной гипертензией, которая, на первый взгляд, не может служить причиной столь значительного утолщения стенки левого желудочка. Хотя сочетание ГКМП и АГ возможно, следует адекватно оценивать несоответствие выраженности гипертрофии миокарда и степени повышения АД. Также может встречаться значительная гипертрофия миокарда в результате его инфильтрации при наследственных заболеваниях при синдроме Нунан, амилоидозе, синдроме Помпе, болезни Хантера, атаксии Фридрейха, болезни Гурлер, нейрофиброматозе, лентигинозе [4].

### Подходы к терапии

Стратегические подходы к ведению больных ГКМП определяются правильной оценкой факторов риска ВСС и прогностических критериев. Еще в начале нового века немецкими учеными была предложена шкала госпитального риска ВСС, основанная на трактовке таких симптомов, как синкопальные состояния, головокружения, синдром стенокардии, развивающихся не только на фоне физической нагрузки, но и после приема даже небольших объемов пищи, что прогностически оценивалось как крайне неблагоприятный фактор наряду с неадекватной реакцией артериального давления, неустойчивой желудочковой тахикардией и желудочковыми нарушениями ритма высокого класса.

Останавливаясь более подробно на вопросах стратификации риска развития ВСС у больных ГКМП, следует отметить, что данное проявление/осложнение может быть первым и единственным симптомом заболевания. Следовательно, одной из важнейших задач, которые стоят перед клиницистом, является проведение стратификации риска этого серьезного осложнения.

Вторичная профилактика ВСС показана пациентам, которые перенесли документированную ВСС. К доказанным факторам риска ВСС относятся синкопальные состояния, выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ, толщина миокарда  $\geq 30$  мм, пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии, неадекватная реакция артериального давления на физическую нагрузку, перенесенная ВСС у больного в анамнезе или у членов семьи до 40 лет. Основными обсуждаемыми факторами риска являются патологический градиент выходного тракта ЛЖ, степень диастолических нарушений ЛЖ, наличие ишемических изменений и генетических маркеров риска ВСС.

Определены прогностические критерии ГКМП, среди которых следует выделить хроническую сердечную недостаточность (ХСН), фибрилляцию предсердий и тромбоэмболический синдром с преобладанием артериальных тромбозов — развитием прежде всего острого нарушения мозгового кровообращения. Перечисленные критерии существенно ухудшают прогноз и требуют дифференцированного подхода к определению тактики ведения больных ГКМП.

При наличии у пациентов обструктивного варианта ГКМП тактика ведения определяется степенью обструкции выходного отдела левого/правого желудочка. Уровень пикового градиента выносящего тракта ЛЖ  $\geq 50$  мм рт. ст. считается показанием для проведения хирургических и других интервенционных методов лечения.

Подходы к медикаментозной терапии этой группы больных требуют четкой оценки всех вышеперечисленных факторов и грамотной оценки параметров внутрисердечной гемодинамики.

Правильно подобранная терапия позволяет уменьшить степень выраженности клинических проявлений заболевания, улучшить качество жизни больных, обеспечить профилактику осложнений и модифицировать течение заболевания. Следует отметить, что ни в одном из проведенных рандомизированных исследований не удалось доказать, что назначение фармакотерапии больным ГКМП может как-то изменить прогноз заболевания.

### Фармакотерапия больных гипертрофической кардиомиопатией...

#### *...с обструкцией выносящего тракта левого желудочка*

У больных ГКМП с выраженной обструкцией выносящего тракта ЛЖ даже в отсутствие прогрессирования заболевания было показано увеличение смертности [13]. Поэтому выявление у пациента с ГКМП градиента обструкции выносящего тракта ЛЖ более 30 мм рт. ст. в покое требует назначения медикаментозной терапии, направленной на снижение степени таковой [10]. Фармакологическую коррекцию обструкции выносящего тракта ЛЖ следует также проводить больным с латентной и среднежелудочковой обструкцией [7, 12, 18]. Крайне важно отметить, что препараты, увеличивающие обструкцию выносящего тракта ЛЖ, — периферические вазодилаторы, или препараты с положительным инотропным действием, — не могут быть использованы.

Целью терапии является поиск наименьшей эффективной дозы препарата, обеспечивающей минимальный риск развития побочных эффектов. Поэтому терапию любым препаратом начинают с наименьших доз, на титрование которых может уходить достаточно большое количество времени [13]. Для терапии обструктивной формы ГКМП могут применяться бета-блокаторы, дигопирамид и верапамил. Обсуждается также возможность использования и другого антиаритмического препарата из IA класса — цибензолина. Было показано, что лечение цибензолином приводит к снижению градиента обструкции выносящего тракта ЛЖ у больных ГКМП.

#### *...с диастолической дисфункцией в отсутствие обструкции выносящего тракта левого желудочка*

В основе прогрессирования заболевания у пациентов с ГКМП необструктивной формы лежит диастолическая дисфункция. Известно, что развитие диастолической дисфункции может быть

обусловлено как нарушением активного расслабления миокарда ЛЖ (ранняя диастола), так и изменением его физических свойств (поздняя диастола) [6]. В мировой практике существуют три основные группы лекарственных средств (антагонисты кальция, бета-блокаторы и дигопирамид), способных повлиять на состояние ранней диастолы у больных ГКМП. Имеется большое количество исследований на животных моделях ГКМП, в которых продемонстрирована возможность фармакологического влияния на степень выраженности гипертрофии миокарда и интерстициального фиброза [11, 14].

У больных ГКМП необструктивной формы также нередко используются верапамил и бета-блокаторы. В ряде исследований показано увеличение толерантности к физическим нагрузкам у пациентов, принимавших указанные препараты. В рамках доказательной медицины установлено, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с артериальной гипертензией приводит к уменьшению степени выраженности вторичной гипертрофии миокарда. Подтверждением значимости влияния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на формирование гипертрофии миокарда у больных ГКМП может также служить тот факт, что наличие DD-генотипа ангиотензинпревращающего фермента приводит к развитию более выраженной гипертрофии ЛЖ. Поэтому логично предположить, что использование этой группы препаратов может способствовать уменьшению степени выраженности гипертрофии миокарда у пациентов с ГКМП [11].

Существует достаточно ограниченное количество исследований, посвященных изучению этой проблемы у больных ГКМП. Так, при исследовании биоптатов миокарда, полученных от 38 больных ГКМП, принимавших верапамил, не было обнаружено какого-либо эффекта указанной терапии на степень выраженности гипертрофии кардиомиоцитов и интерстициального фиброза.

В настоящее время изучение влияния препаратов на структуру миокарда у человека сопряжено с большими трудностями, которые в первую очередь обусловлены этическими нормами: оценка динамики патоморфологических изменений возможна только с помощью серийного проведения биопсии миокарда. Основным объектом исследования сейчас являются трансгенные животные, в геном которых введены мутации генов белков саркомера.

Интересным открытием стала возможность предотвращения развития гипертрофии миокарда в эксперименте на трансгенных аль-

фа-МНС<sup>403/+</sup> мышцах при использовании дилтиазема. Введение дилтиазема коротким курсом в прегипертрофическую фазу (до развития гистологических и морфологических признаков заболевания) приводило к более поздней манифестации заболевания с задержкой появления признаков гипертрофии миокарда и других морфологических изменений, характерных для ГКМП.

Влияние других классов препаратов на выраженность гистологических изменений, наблюдающихся при ГКМП, было также широко исследовано на трансгенных животных. Установлено, что применение лозартана сопровождается достоверным уменьшением синтеза трансформирующего ростового фактора бета 1. Этот цитокин вырабатывается в ответ на действие ангиотензина II и является фактором прогрессирования фиброза. Неудивительно, что при применении лозартана у животных отмечалось достоверное снижение степени выраженности интерстициального фиброза. В другом исследовании продемонстрировано, что использование симвастатина у трансгенных кроликов приводило к уменьшению степени выраженности гипертрофии миокарда и интерстициального фиброза. Интересные результаты получены при изучении влияния спиронолактона у трансгенных крыс и кошек. Показано, что применение антагониста альдостерона способствует не только регрессу гипертрофии миокарда и интерстициального фиброза, но и снижению выраженности дезорганизации кардиомиоцитов [14].

К сожалению, до настоящего времени отсутствуют убедительные доказательства эффективности каких-либо лекарственных препаратов, способных уменьшить степень гипертрофии и фиброза миокарда у больных ГКМП. Вероятно, в будущем будут разработаны алгоритмы терапии, направленные на предотвращение развития гипертрофии миокарда у больных ГКМП или ее регресс. Однако в настоящее время обсуждение этой проблемы носит гипотетический характер.

#### *...с ишемией миокарда в отсутствие обструкции выносящего тракта левого желудочка*

Ишемия миокарда является одним из важных патофизиологических механизмов прогрессирования ГКМП. Основным препаратом, доказавшим свою эффективность в ее лечении, является верапамил [8, 16].

В проведенных исследованиях установлено, что назначение этого препарата приводит не только к уменьшению количества приступов стенокардии, но и исчезновению преходящих дефектов перфузии миокарда при проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томо-

графии сердца. Так, из 14 больных ГКМП, у которых в момент включения в исследование были выявлены признаки преходящей ишемии миокарда, при назначении верапамила у 70% было отмечено их исчезновение. Эти результаты были подтверждены и другими работами.

#### *...с нарушениями ритма*

Наиболее часто наблюдаемыми и имеющими клиническое значение нарушениями ритма являются ФП и жизнеугрожающие аритмии [17].

*Фибрилляция предсердий.* В настоящее время отсутствуют проспективные исследования, результаты которых позволили бы разработать рекомендации по ведению больных ГКМП с ФП. Поэтому современная тактика ведения таких больных в основном строится на стандартных рекомендациях, предложенных для пациентов с фибрилляцией предсердий другой этиологии [15].

Однако использование этих рекомендаций должно проводиться с учетом особенностей внутрисердечной и центральной гемодинамики, то есть только при наличии выраженной диастолической дисфункции и обструкции выносящего тракта ЛЖ должны вноситься коррективы в тактику ведения пациентов.

Накопленный клинический опыт свидетельствует, что у больных ГКМП с редкими пароксизмами ФП необходимо стремиться к максимально быстрому восстановлению синусового ритма. Для этого используются фармакологические или электрические кардиоверсии. При восстановлении синусового ритма пациенты нуждаются в длительной профилактической антиаритмической и антикоагулянтной терапии.

В ретроспективном исследовании больных ГКМП с ФП продемонстрировано, что применение малых доз амиодарона с целью профилактики пароксизмов фибрилляции предсердий имеет существенные преимущества перед применением бета-блокаторов, дигоксина, верапамила и препаратов IA и C классов. Эффективность и безопасность применения у больных ГКМП антиаритмиков III класса (соталол) не установлены.

Пациентам с ГКМП с персистирующей формой ФП, у которых, как правило, профилактическая антиаритмическая терапия оказывается малоэффективной, показано медикаментозное лечение, направленное на поддержание оптимальной частоты сердечных сокращений — 55–60 ударов в минуту [13]. Это чаще достигается при назначении бета-блокаторов, верапамила, дилтиазема или амиодарона в виде моно- или

комбинированной терапии. Применение гликозидов, противопоказанных при обструктивной форме ГКМП, возможно у пациентов без обструкции выносящего тракта ЛЖ и особенно в «конечной стадии» заболевания.

Суточное мониторирование электрокардиограммы позволяет осуществлять адекватный контроль эффективности проводимой терапии. В отношении больных тахикардией, резистентной к медикаментозной терапии, может обсуждаться вопрос о проведении радиочастотной абляции атриовентрикулярного узла с имплантацией постоянного электрокардиостимулятора.

Результаты многоцентрового исследования AFFIRM и ряда других исследований свидетельствуют, что выживаемость пациентов с ФП и оптимальным контролем частоты сердечных сокращений не отличается от таковой пациентов с синусовым ритмом. Однако подобная закономерность не характерна для больных ГКМП, поскольку установлено, что ежегодная смертность пациентов с ФП выше, чем пациентов с синусовым ритмом (3% против 1%).

Учитывая гемодинамические особенности, характерные для больных ГКМП, и плохой прогноз при персистировании ФП, необходимо всеми доступными средствами стремиться к поддержанию синусового ритма у данной категории пациентов.

*Жизнеугрожающие нарушения ритма* у больных ГКМП служат основной причиной ВСС.

В настоящее время в качестве средства профилактики развития жизнеугрожающих нарушений ритма можно рассматривать только амиодарон. Однако лишь в одном исследовании (ретроспективном нерандомизированном с историческим контролем), проведенном около 20 лет назад, было показано, что назначение амиодарона приводит к снижению риска ВСС. В дальнейшем ни в одном из исследований подобных результатов получено не было.

На данный момент единственным эффективным способом профилактики жизнеугрожающих нарушений ритма считается имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

Тем не менее существуют клинические ситуации, когда использование амиодарона становится неизбежным. Так, психологическая незрелость пациентов детского возраста часто становится препятствием для имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Кроме того, социально-экономические проблемы также могут быть непреодолимым барьером для проведения этой процедуры. Лечение таких больных амиодароном можно сравнить с терапией отчаяния.

### **Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности у больных гипертрофической кардиомиопатией**

Учитывая диастолический вариант развития ХСН при ГКМП, терапия данного состояния сложна.

В настоящее время не существует четко сформулированных рекомендаций по данному вопросу. Согласно рекомендациям ESC (2014) основными препаратами для лечения ХСН у пациентов с необструктивными вариантами ГКМП являются бета-адреноблокаторы, фенилалкиламины. Однако терапия бета-адреноблокаторами и антагонистами кальция не влияет на фиброз миокарда, который считается одной из основных причин развития диастолической ХСН при ГКМП.

Учитывая характер нарушений внутрисердечной гемодинамики, для лечения не могут быть использованы периферические вазодилататоры, или препараты с положительным инотропным действием, которые наиболее часто применяются для лечения ХСН при других нозологиях. Особенно трудно подобрать терапию пациентам с обструктивными вариантами ГКМП, когда список необходимых для лечения ХСН препаратов сводится к минимуму. Наиболее часто используется спиронолактон (верошпирон) с диуретиками, избегая при этом форсированного диуреза, в комплексе с основными фоновыми препаратами: бета-блокаторами, верапамилом, дилтиаземом, амиодароном — по показаниям.

Сегодня для лечения ХСН у пациентов с необструктивными вариантами ГКМП допускается применение препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина. При этом у больных с использованием стресс-тестов должна быть исключена даже латентная обструкция.

Следует отметить, что данная группа препаратов приводит к структурным изменениям артериальной стенки, уменьшению гипертрофии гладкомышечных клеток и ограничению количества избыточного коллагена, то есть уменьшению степени фиброза.

При необструктивных вариантах ГКМП ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина являются препаратами первой линии для лечения ХСН — класс I, уровень доказательности A (28-Д).

Согласно рекомендациям ESC (2014) назначение данных препаратов соответствует IIВ классу, уровню доказательности C (59-Д).

Среди последних работ по оценке внутрисердечной гемодинамики и эффективности лечения ХСН блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с необструктивными вариантами ГКМП следует выделить работу А.Е. Демкиной, в которой автор на современном уровне оценивает внутрисердечную гемодинамику у больных ГКМП при ХСН и доказывает целесообразность и безопасность использования периндоприла (престариума) в сочетании с бета-адреноблокаторами. Так, уже через шесть месяцев терапии наблюдается улучшение диастолической функции ЛЖ, уменьшение степени гипертрофии и клинических симптомов ХСН.

Не следует забывать о профилактике тромбозомболических осложнений, свойственных ГКМП, проводить которую необходимо по общепризнанным схемам.

Особое место занимает профилактика инфекционного эндокардита, характерного для обструктивных вариантов заболевания и протекающего с наиболее частым поражением митрального клапана. Больные ГКМП имеют среднюю степень риска присоединения инфекционного эндокардита. Рекомендации по профилактическим мероприятиям аналогичны таковым при врожденных и приобретенных пороках сердца.

Представляет интерес возможность применения при ГКМП класса брадикардических селективных ингибиторов If-каналов синусового узла, в частности ивабрадина (кораксана). Согласно анализу литературы ивабрадин обладает такими свойствами, которые позволяют рассчитывать на достижение клинического эффекта у больных ГКМП. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что ивабрадин увеличивает продолжительность диастолы, улучшает заполнение ЛЖ и перфузию миокарда. В исследованиях, проведенных у больных со стенокардией напряжения, зафиксирован антиангинальный эффект ивабрадина. Это послужило предпосылкой для проведения ряда исследований по изучению эффективности Кораксана у больных ГКМП.

В работе И.В. Маркеловой (2010) отмечено, что у больных ГКМП отрицательный хронотропный эффект селективного ингибитора If-каналов синусового узла ивабрадина (кораксана) при физической нагрузке выражен в значительно большей степени, чем в покое, а терапия препаратом сопровождается достоверным повышением толерантности к физической нагрузке и препятствует неадекватному снижению уровня артериального давления при нагрузке. Больным ГКМП с сохраненным синусовым ритмом рекомендуется монотерапия кораксаном в дозе 7,5 мг два раза в день.

Кораксан может быть назначен при непереносимости бета-блокаторов и верапамила и в качестве препарата выбора [1].

#### ЛИТЕРАТУРА:

- [[http://umedp.ru/articles/gipertroficheskaya\\_kardiomiopatiya\\_formy\\_i\\_varianty\\_techeniya\\_podkhody\\_k\\_medikamentoznoy\\_terapii.html](http://umedp.ru/articles/gipertroficheskaya_kardiomiopatiya_formy_i_varianty_techeniya_podkhody_k_medikamentoznoy_terapii.html)] Гипертрофическая кардиомиопатия: формы и варианты течения, подходы к медикаментозной терапии/Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, В.Ю. Каплунова, И.С. Чекнева, Г.А. Шакарьянц, М.В. Кожевникова// ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Эндокринология. — 2016. — № 2 (28).
- [[http://www.scardio.ru/content/education/articles/Vatutin\\_rkj\\_5\\_14.pdf](http://www.scardio.ru/content/education/articles/Vatutin_rkj_5_14.pdf)] Гипертрофическая кардиомиопатия: генетические изменения, патогенез и патофизиология/ Н.Т. Ватутин, Г.Г. Тарадин, М.С. Марон// Российский кардиологический журнал. — 2014. — № 5 (109). — С. 35–42.
- Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при гипертрофической кардиомиопатии/ М.В. Кожевникова, В.Ю. Каплунова, Е.В. Привалова, Н.В. Хабарова, Ю.Н. Беленков// Кардиология. — 2014. — № 3. — С. 23–28.
- Эндокринные заболевания//Моисеев В.С. Кардиомиопатии и миокардиты/ В.С. Моисеев, Г.К. Киякбаев. — М., 2013. — С. 274–288.
- Матриксные металлопротеиназы и гипертрофическая кардиомиопатия/ Е.В. Привалова, В.Ю. Каплунова, М.В. Кожевникова, Н.В. Хабарова, Г.А. Шакарьянц, Ю.Н. Беленков// Кардиология. — 2014. — № 5. — С. 4–7.
- Bonow R.O. Left ventricular diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy // Herz. 1991. Vol. 16. № 1. P. 13–21.
- Cecchi F., Olivotto I., Nistri S. et al. Midventricular obstruction and clinical decision-making in obstructive hypertrophic cardiomyopathy // Herz. 2006. Vol. 31. № 9. P. 871–876.
- Dimitrow P.P., Krzanowski M., Nizankowski R. et al. Comparison of the effect of verapamil and propranolol on response of coronary vasomotion to cold pressor test in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy // Cardiovasc. Drugs Ther. 2000. Vol. 14. № 6. P. 643–650.
- Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 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. J.Amer.Coll. Cardiol. 2011; 58 (25);2703–38.
- De Gregorio C. Refined echocardiographic assessment and contemporary medical treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy // Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets. 2007. Vol. 7. № 3. P. 174–187.
- MacDonald K.A., Kittleson M.D., Larson R.F. et al. The effect of ramipril on left ventricular mass, myocardial fibrosis, diastolic function, and plasma neurohormones in Maine Coon cats with familial hypertrophic cardiomyopathy without heart failure // J. Vet. Intern. Med. 2006. Vol. 20. № 5. P. 1093–1105.
- Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review // JAMA. 2002. Vol. 287. № 10. P. 1308–1320.
- Maron M.S., Olivotto I., Betocchi S. et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. № 4. P. 295–303.
- De Resende M.M., Kriegel A.J., Greene A.S. Combined effects of low-dose spironolactone and captopril therapy in a rat model of genetic hypertrophic cardiomyopathy // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2006. Vol. 48. № 6. P. 265–273.
- Schlepper M. Identification of patients with atrial fibrillation at risk for thromboembolism // Atrial Fibrillation. Mechanisms and Therapeutic Strategies / eds. S.B. Olsson, M.A. Allesie, R.W.F. Campbell. 1994. P. 15–24.
- Singh B.N. An overview of slow channel blocking drugs: pharmacological basis for therapeutic applications // Cardiology. 1982. Vol. 69. Suppl. P. 2–25.
- Spirito P., Autore C. Management of hypertrophic cardiomyopathy // BMJ. 2006. Vol. 332. № 7552. P. 1251–1255.
- Wigle E.D., Rakowski H., Kimball B.P., Williams W.G. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment // Circulation. 1995. Vol. 92. № 7. P. 1680–1692.

## HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY, A MODERN VIEW OF THE ETIOLOGY AND TREATMENT OF THIS PATHOLOGY

N.YU. KIRKINA, A.N. SAVINKINA

*The highlights the main issues related to hypertrophic cardiomyopathy. Despite the narrow prevalence, the actual pathology of one of the most frequent causes of sudden cardiac death in young people. This article covers issues related to the treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy with various pathophysiological variants.*

**Keywords:** hypertrophic cardiomyopathy, etiology, pathophysiology, therapy.