

# Гипертрофическая кардиомиопатия: современный взгляд на проблему

А.М. Алиева<sup>1</sup>, И.И. Алмазова<sup>2</sup>, Е.В. Резник<sup>1</sup>, Т.В. Пинчук<sup>1</sup>, И.Е. Байкова<sup>1</sup>, В.А. Кисляков<sup>1</sup>, В.И. Светлаков<sup>1</sup>, И.В. Ковтюх<sup>3</sup>, С.А. Корвяков<sup>3</sup>, А.М. Рахаев<sup>4</sup>, И.Г. Никитин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУЗ «Центральная клиническая больница РАН», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Кабардино-Балкарской Республике» Минтруда России, Нальчик, Россия

✉ amisha\_alieva@mail.ru

## Аннотация

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является наиболее распространенным генетическим заболеванием сердца, распространенность которого среди взрослой когорты населения составляет примерно 1 на 500. Это распространенный этиологический фактор внезапной сердечной смерти у молодых и распространенная причина заболеваемости и смертности во всех возрастных группах. ГКМП характеризуется сложной патофизиологией, которая проявляется неоднородной клинической картиной. До конца не понятен механизм развития данного варианта гипертрофии. В настоящее время идентифицирована лишь часть генетических мутаций, коррелирующих с развитием данной патологии. В связи с этим весьма актуальным является вопрос генетической диагностики ГКМП, так как это даст нам возможность проводить расширенный скрининг. Весьма важной задачей является разработка персонализированного подхода в консервативном и хирургическом лечении людей, страдающих этим вариантом кардиомиопатии.

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия, эхокардиография, внезапная сердечная смерть, межжелудочковая перегородка.

**Для цитирования:** Алиева А.М., Алмазова И.И., Резник Е.В. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия: современный взгляд на проблему. CardioСоматика. 2020; 11 (1): 40–46. DOI: 10.26442/22217185.2020.1.200116

Review

# Hypertrophic cardiomyopathy: a modern view of the problem

Amina M. Alieva<sup>1</sup>, Ilda I. Almazova<sup>2</sup>, Elena V. Reznik<sup>1</sup>, Tatyana V. Pinchuk<sup>1</sup>, Irina E. Baykova<sup>1</sup>, Vladimir A. Kislyakov<sup>1</sup>, Vyacheslav I. Svetlakov<sup>1</sup>, Irina V. Kovtyukh<sup>3</sup>, Sergey A. Korvyakov<sup>3</sup>, Alik M. Rakhaev<sup>4</sup>, Igor G. Nikitin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, Russia

✉ amisha\_alieva@mail.ru

## Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common genetic heart disease, with a prevalence of approximately 1 in 500 among the adult cohort. It is a common etiological factor of sudden cardiac death in the young and a common cause of morbidity and mortality in all age groups. HCM is characterized by a complex pathophysiology, which is manifested by a heterogeneous clinical picture. The mechanism of development of this variant of hypertrophy is not fully understood. Currently, only a part of the genetic mutations that correlate with the development of this pathology has been identified. In this regard, the issue of genetic diagnosis of HCM is very relevant, as it will allow us to conduct advanced screening. A very important task is to develop a personalized approach in the conservative and surgical treatment of people suffering from this variant of cardiomyopathy.

**Key words:** hypertrophic cardiomyopathy, echocardiography, sudden cardiac death, interventricular septum.

**For citation:** Alieva A.M., Almazova I.I., Reznik E.V. et al. Hypertrophic cardiomyopathy: a modern view of the problem. CardioSomatics. 2020; 11 (1): 40–46. DOI: 10.26442/22217185.2020.1.200116

Кардиомиопатии – это гетерогенная группа заболеваний миокарда с наличием структурных и функциональных нарушений миокарда желудочков, которые не объясняются ограничением кровотока вследствие ишемической болезни сердца или повышенной нагрузкой давлением [1]. Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) определяется наличием уве-

личения толщины стенки левого желудочка (ЛЖ), которая не объясняется исключительно повышением нагрузки давлением (Европейское общество кардиологов – ESC, 2014) [2].

ГКМП является преимущественно генетически обусловленным заболеванием сердца и характеризуется комплексом специфических морфофункцио-

нальных изменений миокарда, прогрессирующим течением, высокой вероятностью жизнеугрожающих аритмий. ГКМП чаще всего наследуется по аутосомно-доминантному типу и обусловлена мутациями в генах, кодирующих саркомерные белки миокарда. Около 10% случаев ГКМП обусловлено другими генетическими заболеваниями и синдромами.

ГКМП характеризуется массивной (более 1,5 см), чаще асимметричной гипертрофией миокарда ЛЖ с преимущественным утолщением межжелудочковой перегородки (МЖП) и частым развитием обструкции выходного тракта ЛЖ (ВТЛЖ) при отсутствии других причин гипертрофии миокарда (гипертоническая болезнь, пороки сердца и др.). Морфологически ГКМП проявляется дезориентацией и гипертрофией кардиомиоцитов, а также интерстициальным фиброзом [3].

ГКМП может диагностироваться в любом возрасте. Нередко заболевание распознается случайно во время медицинских освидетельствований. В большинстве случаев ГКМП протекает без симптомов и остается недиагностированной. Клинические проявления ГКМП полиморфны и неспецифичны, они варьируют от бессимптомных форм до тяжелого нарушения, таких как сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма, внезапная сердечная смерть (ВСС) [4].

### Эпидемиология

В связи с совершенствованием методов диагностики число зарегистрированных случаев ГКМП неуклонно растет. Частота выявления ГКМП выше в возрастной группе старше 25 лет [5]. Согласно данным популяционных исследований, распространенность заболевания в разных странах мира составляет от 0,3 до 0,5 на 100 тыс. населения в год [6]. Различий в распространенности заболевания в зависимости от расовой принадлежности, региона проживания не отмечено [7].

### Этиология и патогенез

Общепризнанной является концепция о наследственной природе ГКМП. Многочисленные генетические исследования, проводимые в последние годы, улучшили понимание этиологии и патогенеза ГКМП. Большинство случаев ГКМП (около 60%) передается по аутосомно-доминантному пути наследования и обусловлено мутациями в генах, кодирующих саркомеры [8]. Саркомерные белки миокарда представляют собой сложный комплекс миофиламентов, циклическое движение которых друг относительно друга обеспечивает чередование мышечного сокращения и расслабления [9]. Процесс мышечного сокращения очень чувствителен к изменению концентрации кальция и обеспечивается за счет энергии, освобождающейся при гидролизе аденозинтрифосфорной кислоты. Большинство мутаций в генах саркомерных белков, приводящих к ГКМП, способствует синтезу стабильного белка с точечными заменами одной аминокислоты на другую (миссенсмутации), измененный белок встраивается в саркомер и нарушает его функцию. Гипертрофия миокарда и ремоделирование желудочков являются компенсаторным механизмом в ответ на биофизическую и механическую несостоятельность саркомерного комплекса [9]. Считается, что остальные случаи ГКМП объясняются случайными и неустановленными мутациями.

Целый ряд наследственных нарушений метаболизма, нервно-мышечных заболеваний, болезней накоп-

ления, эндокринопатий могут имитировать фенотип и клиническую картину ГКМП – являются так называемыми «фенокопиями» ГКМП. К ним относятся гликогенозы; болезни, вызванные мутациями в генах, кодирующих регуляторную субъединицу  $\gamma_2$  аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы (PRKAG2); нарушения обмена карнитина; лизосомные болезни накопления; болезнь Андерсона–Фабри; митохондриальные заболевания; генетически обусловленные нервно-мышечные патологии; Распации (синдромы LEOPARD, Noonan, Costello, кардиофациокожный синдром); AL и ATTR-амилоидоз; некоторые эндокринные заболевания (феохромоцитомы, акромегалия, кардиомиопатия у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом); длительный прием некоторых лекарственных препаратов (анаболические стероиды, такролимус, гидроксихлорохин). Современные достижения в технологиях секвенирования делают генетическую диагностику все более доступной и таким образом облегчают дифференциальную диагностику ГКМП, а также позволяют установить наличие заболевания в раннем периоде до начала клинических проявлений [10].

ГКМП – генетически гетерогенное заболевание с изменчивой экспрессивностью и неполной пенетрантностью. Впервые мутация в тяжелой цепи  $\beta$ -миозина, кодирующей ген MYH7, была обнаружена в 2011 г. С. Seidman и соавт. [11]. С тех пор выявлено более 1500 мутаций, вызывающих заболевание. Примерно в 50% случаев развитие ГКМП обусловлено мутациями в генах, кодирующих тяжелую цепь  $\beta$ -миозина (MYH7), миозин-связывающий белок С (MYBPC3) [12]. Новейшие генетические исследования указывают также на вовлечение в патогенез ГКМП в некотором количестве случаев генов сердечного тропонина Т, тропонина I,  $\alpha$ -тропомиозина, легкой цепи-2 миозина, легкой цепи-3 миозина, актина [13, 14]. У пациентов с мутациями в генах саркомерных белков, как правило, заболевание манифестирует раньше и с более серьезными клиническими проявлениями, вплоть до ВСС. Также у этой группы пациентов отмечаются более высокая частота семейного накопления, более выраженные проявления гипертрофии миокарда, микрососудистой дисфункции и фиброза. Около 5% пациентов являются носителями нескольких мутаций в генах, кодирующих саркомеры, что также проявляется ранней манифестацией и тяжелыми фенотипическими характеристиками. Влияние различных мутаций в генах саркомерных белков на прогноз для пациента является в настоящее время предметом многочисленных исследований и анализа имеющихся баз данных о конкретных мутациях [2]. В настоящее время проводятся исследования по значению мутаций других генов в развитии ГКМП, к ним относятся ген титина,  $\alpha$ -актинина,  $\alpha$ -MHC (MYH6), CSRP3, телетонина (TCAP), винкулина (VCL), миозенина 2 (MYOZ2), убиквитинлигазы (TRIM63), LIM-1 (FHL1) [15, 16].

В патогенезе ГКМП значимую роль играет также гомеостаз кальция. Нарушения функционирования кальциевых каналов ведут к появлению такого значимого осложнения, как развитие жизнеугрожающих аритмий у этой группы пациентов. В некоторых исследованиях у больных ГКМП были обнаружены редкие мутации генов, кодирующих основные, а также регулирующие белки Ca-каналов (SERCA), такие как фосфоламбан (PLN), рианодиновый рецептор 2 (RYR2), тропонин С (TNNC1), джунктофилин 2 (JPH2) [17, 18].

## Классификация

В настоящее время не существует единой классификации ГКМП. Выделяются семейная (семейный анамнез) и спорадическая формы заболевания.

Е. Wigle и соавт. разработали нижеследующую классификацию ГКМП в зависимости от локализации гипертрофии и выраженности гипертрофии:

I. Гипертрофия ЛЖ:

а) асимметрическая гипертрофия  $\approx 90\%$ , в том числе

- гипертрофия МЖП  $\approx 1\%$ ;
- среднежелудочковая гипертрофия  $\approx 3\%$ ;
- апикальная (верхушечная) гипертрофия  $\approx 1\%$ ;
- гипертрофия свободной латеральной или задней части МЖП  $\approx 5\%$ ;

б) симметрическая (концентрическая) гипертрофия.

II. Гипертрофия правого желудочка (редко в сочетании с гипертрофией ЛЖ)  $\approx 1\%$  [19].

Стратегия лечения ГКМП в значительной степени зависит от наличия или отсутствия симптомов, вызванных обструкцией ВТЛЖ, поэтому определение наличия обструкции, а также деление ГКМП по этому признаку является важным с клинической точки зрения.

В рекомендациях ESC от 2014 г. приведена следующая классификация, основанная на наличии или отсутствии обструкции ВТЛЖ в покое и при нагрузке:

- обструктивный (обструктивная ГКМП): градиент давления в ВТЛЖ  $>30$  мм рт. ст. с развитием субаортальной или среднежелудочковой обструкции;
- латентный (градиент давления ВТЛЖ  $<30$  мм рт. ст. в покое и  $>30$  мм рт. ст. при нагрузке);
- необструктивный (градиент давления ВТЛЖ  $<30$  мм рт. ст. в покое и при нагрузке) [2].

Обструкция вызывает повышение систолического давления в ЛЖ и приводит к последующим сложным изменениям показателей внутрисердечной гемодинамики, в том числе к увеличению продолжительности расслабления желудочков, повышению диастолического давления ЛЖ, митральной регургитации, ишемии миокарда и уменьшению сердечного выброса. Обструкция ВТЛЖ является динамическим показателем и меняется в зависимости от степени нагрузки, внутрибрюшного давления и сократимости желудочка. Повышенная сократимость миокарда, меньший объем желудочка или уменьшение постнагрузки увеличивают степень субаортальной обструкции. У пациентов с ГКМП может быть малый или нормальный градиент ВТЛЖ в покое, однако он может значительно возрасти при физических нагрузках, пробе Вальсальвы или во время лекарственной провокации [20].

По степени градиента обструкции выделяют три гемодинамических подгруппы, приведенные в рекомендациях ESC от 2014 г.:

- базальная обструкция, при которой градиент в покое  $30$  мм рт. ст.;
- лабильная обструкция, характеризующаяся значительными спонтанными колебаниями внутрижелудочкового градиента обструкции без видимой причины;
- латентная обструкция, которая выявляется при нагрузке и провокационных фармакологических пробах [2].

Обструкция ВТЛЖ обусловлена систолическим соприкосновением створок с МЖП и передним систолическим движением митральных створок. Механическое сопротивление в ВТЛЖ создает условия для ускорения выброса в период раннего изгнания крови из ЛЖ в систолу, переднего систолического движения передней створки митрального клапана (МК) и

ее средне-систолического контакта с МЖП, возникающих в результате эффекта Вентури и так называемого феномена «тянущих сил» [21]. Каждый феномен в одинаковой степени приводит к формированию обструкции ВТЛЖ. Ряд исследователей высказывают предположения, что гипертрофия сосочковых мышц и их слияние с МЖП приводят к смещению МК кпереди, в результате чего большая часть последнего оказывается в ВТЛЖ. Кроме того, гипертрофированные базальные отделы МЖП изменяют направление потока крови таким образом, что он захватывает переднюю створку МК и подтягивает ее к МЖП. У пациентов с ГКМП описана также среднежелудочковая обструкция, в основном у больных с выраженной гипертрофией средней части МЖП, когда сужение создается между перегородкой и задней папиллярной мышцей таким образом, что гипертрофированные сосочковые мышцы примыкают к МЖП или папиллярная мышца оказывается в зоне передней митральной створки [21].

Пациенты с обструктивной формой ГКМП характеризуются более выраженными клиническими проявлениями, более тяжелым течением и прогнозом заболевания [22].

ESC (2014 г.) различает 5 вариантов ГКМП в зависимости от характера течения заболевания:

- стабильное течение;
  - прогрессирующее течение;
  - вариант фибрилляции предсердий;
  - вариант «конечная стадия» – особый вариант течения ГКМП, характеризующийся снижением глобальной систолической функции миокарда и преобладающими проявлениями хронической сердечной недостаточности;
  - вариант ВСС [2].
- ESC (2014 г.) выделяет следующие клинические характеристики разновидностей течения ГКМП:
- стабильное течение: минимальные клинические проявления, позднее их появление; ограниченный вариант гипертрофии с наименьшей степенью гипертрофии; умеренные/отсутствие изменений диастолической функции ЛЖ; минимальный/нормальный уровень градиента ВТЛЖ; отсутствие патологических зубцов электрокардиограммы (ЭКГ); отсутствие факторов риска ВСС;
  - прогрессирующее течение: раннее появление первых клинических симптомов; наиболее частое появление ишемии и диастолического варианта хронической сердечной недостаточности; выраженные диастолические нарушения, предсердно-желудочковое отношение более  $1,0$  и нарушения по псевдонормальному типу; максимальное значение градиента ВТЛЖ; наибольшая частота негативного зубца *T*; наличие 1–2 факторов риска ВСС; вариант фибрилляции предсердий; позднее появление клинических симптомов; повышение уровня массы миокарда ЛЖ, но менее выраженное, чем при варианте ВСС; нарушение диастолической функции 1-го типа, максимальное отношение размера левого предсердия к конечно-диастолическому размеру ЛЖ; максимальная частота блокад и патологического зубца *Q*; наличие 1–2 факторов риска ВСС;
  - вариант ВСС: раннее появление первых клинических симптомов; наибольшая степень гипертрофии с максимальными значениями массы миокарда ЛЖ и индекса массы миокарда ЛЖ; максимально выраженная диастолическая дисфункция с псевдонормальным типом нарушений; наличие 2–3 факторов риска ВСС;

- вариант «конечная стадия»: дальнейшее прогрессирующее явление застойной сердечной недостаточности, связанной с ремоделированием и систолической дисфункцией ЛЖ [2].

### Клиника

ГКМП может клинически манифестировать в любом возрастном периоде жизни – как на первом году жизни, так и в достаточно преклонном возрасте. Особенностью клинической картины являются вариабельность и малоспецифичность. Пациенты могут оставаться стабильными длительный промежуток времени. До 25% людей с ГКМП живут достаточно долго (75 лет и более). В подобных ситуациях клинический диагноз устанавливается случайно или по результатам скринингового поиска. Средний возраст больных с диагностированной патологией колеблется от 30 до 40 лет. У большинства симптоматичных больных наблюдается сочетание нескольких жалоб вплоть до полного симптомокомплекса [2].

Для пациентов с данным вариантом кардиопатии характерны одышка разной степени выраженности; дискомфорт в груди, вплоть до болезненных ощущений; различные нарушения сердечного ритма и проводимости, головокружение, которые часто носят выраженный характер, синкопальные состояния; слабость [22].

Одышка, болезненные ощущения в грудной клетке, головокружение, синкопы связаны диастолическим вариантом дисфункции миокарда, а также с обструкцией ВТЛЖ, митральной регургитацией, ишемией и нарушения ритма сердца. Боль в груди может носить как классический ангинозный, так и атипичный характер. Боли в области сердца при ГКМП обусловлены ишемическими эпизодами, развивающимися вследствие микроваскулярной дисфункции, повышенной нагрузкой на стенку ЛЖ, обструкцией ВТЛЖ.

Синкопальные состояния и головокружение наиболее часто встречаются у больных с обструктивным вариантом ГКМП. Как правило, они возникают внезапно на фоне полного здоровья [20].

Симптомная брадикардия и атриовентрикулярная блокада при ГКМП встречаются нечасто. Наличие атриовентрикулярной блокады может регистрироваться при специфических генетических подтипах у молодых (десмин, FHL1, PRKAG2) или при амилоидозе и болезни Андерсона–Фабри [2]. Желудочковая тахикардия является, как правило, частой находкой при мониторинге ЭКГ у пациентов с ГКМП. Ее частота увеличивается с возрастом и коррелирует с толщиной стенки ЛЖ. Желудочковая тахикардия является фактором риска развития ВСС при ГКМП [20].

### Диагностика

Основным методом диагностики остается эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). Также широко используются современные визуализирующие методики, в частности магнитно-резонансная томография, обладающая большей разрешающей способностью и позволяющая получить более точную информацию о структурных изменениях, а также компьютерная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная компьютерная томография, дающие дополнительную информацию, необходимую при дифференциальной диагностике [4].

Рентгенография органов грудной клетки часто не выявляет отклонений от нормы. При выраженном повышении давления в легочной артерии отмечают-

ся признаки артериальной и венозной гипертензии, расширение легочных корней и выбухание второй дуги левого сердечного контура [1, 2].

Фактически у всех пациентов с данным вариантом кардиопатии идентифицируют электрокардиографические изменения: признаки гипертрофии ЛЖ; признаки перегрузки и гипертрофии левого предсердия; изменения конечной части желудочкового комплекса; наджелудочковые и желудочковые нарушения сердечного ритма; у 1/3 больных регистрируется комплекс QS и патологический зубец Q [1, 2].

При холтеровском мониторинге ЭКГ более чем у 80% больных регистрируются изменения в виде желудочковых экстрасистол высоких градаций, являющихся предвестником желудочковой тахикардии и внезапной кардиальной смерти [1, 2].

Основным методом диагностики ГКМП, как было указано выше, является ультразвуковое исследование сердца. Интерес представляет диагностика обструктивной формы ГКМП с обструкцией ВТЛЖ. ЭхоКГ-критериями данной формы ГКМП являются: увеличение размера МЖП и ограничение ее подвижности; дилатация полости левого предсердия и уменьшение полости ЛЖ; увеличение фракции выброса ЛЖ; систолическое движение передней створки МК [1, 2].

Магнитно-резонансная томография является уточняющим методом, если проведения ЭхоКГ недостаточно для постановки диагноза, а также рассматривается как приоритетный метод на этапе контроля хирургического лечения [1, 2].

Информация, получаемая при проведении радионуклидных методов при ГКМП, имеет вспомогательное значение. Возможны оценка сократительной способности миокарда, его перфузии и метаболизма, верификация повреждения миокарда [1, 2].

### Лечение

С тех пор как ГКМП была впервые описана, а именно более 50 лет назад, было разработано минимальное количество способов нового терапевтического лечения и болезнь в основном лечилась с помощью препаратов, разработанных для лечения других заболеваний [23]. Все используемые в настоящее время препараты для лечения ГКМП представляют собой отрицательные инотропные средства, направленные на улучшение симптомов. При обструктивной ГКМП прибегают к хирургической миктомии и чрескожной транскоронарной септальной абляции, что является хорошо разработанной и эффективной терапией [24]. Однако в последнее время наблюдается всплеск разработки нового, специфичного для заболевания лечения при ГКМП [25]. Новые методы направлены на ослабление чувствительности к саркомерному кальцию, аллостерическое ингибирование сердечного миозина, метаболическую модуляцию миокарда и ингибирование системы ренин-ангиотензин-альдостерон, а также структурные вмешательства, включая чрескожную плизацию МК и эндокардиальную радиочастотную абляцию септальной гипертрофии [26].

### Фармакологическая терапия

**Ослабление чувствительности к саркомеру кальция.** Нарушение регуляции передачи сигналов кальция в миоцитах сердца играет критическую роль в болезненном состоянии ГКМП. Он способствует как диастолической дисфункции, так и аритмогенности, которая часто предшествует развитию гипертрофии и симптомов у пациентов с ГКМП. Было показа-

но, что мутации в саркомерных белках, включая сердечный миозинсвязывающий белок С (сМуВР-С) и сердечный тропонин I и С (сТnI и сТnС), вызывают повышенное сродство кальция к миофиламентам сердца в моделях ГКМ человека и животных. Предполагается, что повышенное сродство к миофиламенту Са приводит к «захвату кальция» в мутантном саркомере, вызывая значительные изменения во внутриклеточной обработке кальция с активацией пути кальций-кальмодулинкиназа II (СаМКII) [27]. Задержанный натриевый канал является нижестоящей мишенью для СаМКII, который часто активируется в ГКМП и приводит к дальнейшему увеличению внутриклеточного кальция за счет белка обмена Na-Са, образующего порочный цикл. Эти электрофизиологические изменения вызывают увеличение продолжительности потенциала действия, а также увеличение частоты ранних и отсроченных после деполяризации, которые лежат в основе повышенной аритмогенности и, кроме того, приводят к более высоким концентрациям диастолического кальция, приводящим к нарушению расслабления миокарда [28]. На мышечной модели ГКМП (миссенс-мутация Arg403Gln в тяжелой цепи  $\alpha$ -миозина сердца) раннее введение ингибитора кальциевых каналов L-типа, дилтиазема, привело к длительному (39-недельному) ослаблению гипертрофической патологии и улучшению функции сердца. Считается, что, блокируя кальциевый канал L-типа до развития фенотипа ГКМП, дилтиазем предотвращает захват кальция в мутантном саркомере, тем самым нарушая развитие патологической гипертрофии [29].

Ранолазин – поздний ингибитор Na-канала, используемый в настоящее время в качестве антиангинального лекарственного средства. В экспериментальных исследованиях ранолазин показал эффективность в качестве аритмического средства и кроме того, ранолазин улучшает маркеры диастолической дисфункции [30].

**Аллостерическое ингибирование сердечного миозина.** Сообщается, что в семичастном регулируемом сократительном комплексе сердечного саркомера существуют сотни патогенных мутаций, которые вносят вклад в патофизиологию ГКМП. Это преимущественно миссенс-мутации в тяжелой цепи  $\beta$ -миозина или регуляторного белка сМуВР-С, которые ослабляют взаимодействие актин-миозин, а также вызывают заметную вариабельность чувствительности к кальцию между мышечными волокнами, приводя к дисбалансам в генерации силы, сократительной дисфункции и расстройству миофибрилл. В совокупности эти мутации приводят к характерной гиперконтрактивности и диастолической дисфункции миоцитов сердца, которая часто предшествует гипертрофии. Хотя измененные компоненты гипердинамического сократительного аппарата в ГКМП являются привлекательными мишенями для терапевтического вмешательства, разные эффекты различных мутаций затрудняют фармакологическое развитие. МҮК-461 является низкомолекулярным ингибитором аденозинтрифосфатазы миозина, который предотвращает переход в сильно связанное состояние цикла поперечного мостика миозина, тем самым уменьшая коэффициент заполнения и, таким образом, ансамблевую силу, мощность и сократительную способность саркомера [31]. Было показано, что МҮК-461 вызывал дозозависимое снижение частичного укорочения сердечной мышцы без какого-либо измеримого воздействия на скелетные мышцы, не-

смотря на его низкое сродство, продемонстрированное в скелетном миозине кролика. МҮК-461 в настоящее время проходит фазу II испытаний. Предварительные данные свидетельствуют о том, что препарат хорошо переносится дозозависимой фармакокинетикой [31].

**Метаболическая модуляция: гипотеза истощения энергии.** Несоответствие между энергообеспечением миоцитов сердца и спросом приводит к окислительному клеточному состоянию, при котором развитие активных форм кислорода индуцирует S-глутатионилирование сМуВР-С. Функционально эта окислительно-восстановительная модификация увеличивает чувствительность миофиламента к кальцию и подавляет кинетику циклических перекрестных мостиков, способствуя диастолической дисфункции, тем самым усиливая фенотип ГКМП. На трансгенных животных моделях ГКМП (мышей с тропомиозином (Tm-E180G) и трансгенных кроликов с тяжелой цепью  $\beta$ -миозина (MHC Q403)) было показано, что введение предшественника глутатиона, N-ацетилцистеина (NAC), снижает уровни глутатионилированных миофиламентов с обращением повышенной чувствительности миофиламента к кальцию, диастолической дисфункции, гипертрофии миоцитов и фиброза. Фаза I HALT в настоящее время привлекает участников для оценки переносимости пероральной формы NAC, а также ее способности изменять показатели сердечной массы и функции, вводимых в течение 1 года [31].

**Пергексиллин** является метаболическим модулятором использования субстрата миокарда, который сдвигает клеточный метаболизм в пользу более эффективного углеводного метаболизма, ингибируя поглощение и использование митохондриальной свободной жирной кислоты, таким образом улучшая энергетическую эффективность миокарда. Следует отметить, что существует связь между повышенными уровнями пергексиллина в плазме и развитием нейротоксичности и гепатотоксичности. Тем не менее эти побочные эффекты могут быть практически устранены с помощью обычного мониторинга пергексиллина в плазме [32].

**Структурная терапия.** В настоящее время устранение субаортальной обструкции выполняется двумя способами: миоэктомии на открытом сердце и эндоваскулярным способом [32]. Впервые септальная абляция у больных с обструктивной формой ГКМП была осуществлена в 1994 г. F. Gietzen и соавт. Они использовали технику чрескожной транслюминальной ангиопластики с последующим введением 96% этанола в перфорантную септальную ветвь, что привело к локализованному инфаркту и уменьшению толщины МЖП с последующим снижением субаортальной обструкции [32]. Техническая возможность выполнения септальной абляции определяется наличием перфорантных внутриперегородочных ветвей более 1 мм и отсутствием их участия в кровоснабжении папиллярных мышц. Оценка строения септальных ветвей выполняется при коронарографии. В связи с тем, что расположение септальных артерий в миокарде индивидуально, информация об участке миокарда, который нужно разрушить инъекцией спирта, крайне необходима перед выполнением абляции, чтобы исключить повреждение гемодинамически значимых структур миокарда, таких как папиллярные мышцы [33]. Оценка зоны кровоснабжения септальной ветви выполняется методом селективной контрастной транскаракальной ЭхоКГ [34].

Выполняется следующими образом: в септальную ветвь в приустьевом отделе over the wire (OTW) баллонным катетером через просвет OTW-баллонного катетера вводится ультразвуковое контрастное средство, распределяющееся в зоне кровоснабжения септальной ветви. В течение времени, необходимого для выполнения ЭхоКГ-определения зоны распределения контрастного вещества, баллонный катетер должен оставаться достаточно раздутым, препятствуя смыванию ультразвукового контраста [34]. По данным литературы, устранение или значительное снижение градиента давления в выходном тракте ЛЖ наблюдается более чем у 90% больных ГКМП после хирургического вмешательства, что приводит к значительному улучшению клинической картины в 70–80% случаев [34, 35]. Спиртовая септальная абляция является малоинвазивным, эффективным и относительно безопасным методом лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии при резистентности к медикаментозной терапии, также может быть лечением выбора при наличии высокого риска осложнения операции на открытом сердце [33, 35].

*Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (№ госрегистрации НИРАААА-А18-118040390145-2).*

*The work was performed as part of the state task Pirogov Russian National Research Medical University (State Registration Number NIRAAA-A18-118040390145-2).*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература/References

- Maron BJ. *Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy*. *N Engl J Med* 2018; 379 (7): 655–68. DOI: 10.1056/NEJMra1710575
- 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J* 2014; 35: 2733–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284
- Bonne G. *Familial Hypertrophic Cardiomyopathy: from mutations to functional defect*. *Circulation Res* 1998; 83: 580–9.
- Engel TR. *Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy: Who Is in Charge Here-The Physician or the Computer?* *J Am Coll Cardiol* 2020; 75 (7): 734–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.12.028
- Shah M. *Hypertrophic cardiomyopathy*. *Cardiol Young* 2017; 27 (S1): S25–S30. DOI: 10.1017/S1047951116002195
- Maron BJ, Spirito P, Roman MJ et al. *Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population-based sample of American Indians aged 51 to 77 years (the Strong Heart Study)*. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1510–4. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.03.007
- Ng CT, Chee TS, Ling LF et al. *Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy on an electrocardiogram-based pre-participation screening programme in a young male South-East Asian population: results from the Singapore Armed Forces Electrocardiogram and Echocardiogram screening protocol*. *Europace* 2011; 13: 883–8. DOI: 10.1093/europace/eur051
- Jaaskelainen P, Vangijpurapu J, Raivo J et al. *Genetic basis and outcome in a nationwide study of Finnish patients with hypertrophic cardiomyopathy*. *ESC Heart Fail* 2019; 6 (2): 436–45. DOI: 10.1002/ehf2.12420
- Sukhacheva TV, Serov RA, Bockeria IA. *Hypertrophic cardiomyopathy. Cardiomyocyte ultrastructure, the specific or stereotypic signs*. *Arkh Patol* 2019; 81 (6): 5–15. DOI: 10.17116/patol2019810615
- Wolf CM. *Hypertrophic cardiomyopathy: genetics and clinical perspectives*. *Cardiovasc Diagn Ther* 2019; 9 (Suppl. 2): 388–S415. DOI: 10.21037/cdt.2019.02.01
- Seidman CE, Seidman JG. *Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: A personal history*. *Circ Res* 2011; 108: 743–50. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223834
- Teekakirikul P, Kelly MA, Rehm HL et al. *Inherited cardiomyopathies: Molecular genetics and clinical genetic testing in the postgenomic era*. *J Mol Diagnostics* 2013; 15: 158–70. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2012.09.002
- Walsh R, Thomson KL, Ware JS et al. *Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples*. *Genet Med* 2017; 19: 192–203. DOI: 10.1038/gim.2016.90
- Alfares AA, Kelly MA, McDermott G et al. *Results of clinical genetic testing of 2,912 probands with hypertrophic cardiomyopathy: expanded panels offer limited additional sensitivity*. *Genet Med* 2015; 17 (11): 880–8. DOI: 10.1038/gim.2014.205
- Chiu C, Bagnall RD, Ingles J et al. *Mutations in Alpha-Actinin-2 Cause Hypertrophic Cardiomyopathy. A Genome-Wide Analysis*. *Am Coll Cardiol* 2010; 55 (11): 1127–35. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.016
- Friedrich FW, Wilding BR, Reischmann S et al. *Evidence for FHL1 as a novel disease gene for isolated hypertrophic cardiomyopathy*. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 3237–54. DOI: 10.1093/hmg/dds157
- Landstrom AP, Adekola BA, Bos JM et al. *PLN-encoded phospholamban mutation in a large cohort of hypertrophic cardiomyopathy cases: Summary of the literature and implications for genetic testing*. *Am Heart J* 2011; 161: 165–71. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.08.001
- Landstrom AP, Ackerman MJ. *Beyond the Cardiac Myofibril: Hypertrophic Cardiomyopathy – Associated Mutations in Genes that Encode Calcium-Handling Proteins*. *Curr Mol Med* 2012; 12: 507–18. DOI: 10.2174/156652412800620020
- Wigle ED, Rakowsky H, Kimball BP, Williams WG. *Hypertrophic cardiomyopathy: Clinical spectrum and treatment*. *Circulation* 1995; 92: 1680–92.
- 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 Am Coll Cardiol* 2011; 25: 212–60. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.10.020
- Sberid MV, Chaudhry FA, Swistel DG. *Obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Echocardiography, pathophysiology, and the continuing evolution of surgery for obstruction*. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 620–32. DOI: 10.1016/s0003-4975(02)0454600
- Каплунова В.Ю., Шакарьянц Г.А., Кожевникова М.В. и др. *Современные подходы к проблеме гипертрофической кардиомиопатии*. *Клиническая медицина*. 2016; 94 (10): 754–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-10-754-763> [Kaplunova V.Yu., Shakar'yants G.A., Kozhevnikova M.V. et al. *Sovremennyye podkhody k probleme gipertroficheskoi kardiomiopatii*. *Klin. meditsina*. 2016; 94 (10): 754–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-10-754-763> (in Russian).]
- Imori Y, Takano H, Mase H et al. *Bisoprolol transdermal patch for perioperative care of non-cardiac surgery in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy*. *BMC Cardiovasc Disord* 2019; 19 (1): 316. DOI: 10.1186/s12872-019-01274-6
- Larkin G, Bellomo T, Caze L. *Hypertrophic cardiomyopathy: New hope for an old disease*. *Nursing* 2019; 49 (9): 24–31. DOI: 10.1097/01.NURSE.0000577688.41805.80
- Fumagalli C, De Gregorio MG, Zampieri M et al. *Targeted Medical Therapies for Hypertrophic Cardiomyopathy*. *Curr Cardiol Rep* 2020; 22 (2): 10. DOI: 10.1007/s11886-020-1258-x
- Tuohy CV, Kaul S, Song HK et al. *Hypertrophic cardiomyopathy: the future of treatment*. *Eur J Heart Fail* 2020; 22 (2): 228–40. DOI: 10.1002/ehf2.1715

27. Thompson BR, Martindale J, Metzger JM. Sarcomere neutralization in inherited cardiomyopathy: small-molecule proof-of-concept to correct hyper-Ca<sup>2+</sup>-sensitive myofilaments. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 311 (1): 36–43. DOI: 10.1152/ajpheart.00981.2015
28. Chen CH, Lin JW, Huang CY et al. The combined inhibition of the CaMKII and calcineurin signaling cascade attenuates IGF-IIR-induced cardiac hypertrophy. *J Cell Physiol* 2020; 235 (4): 3539–47. DOI: 10.1002/jcp.29242
29. Flenner F, Geertz B, Reischmann-Dusener S et al. Diltiazem prevents stress-induced contractile deficits in cardiomyocytes, but does not reverse the cardiomyopathy phenotype in Mybpc3-knock-in mice. *J Physiol* 2017; 595 (12): 3987–99. DOI: 10.1113/jp273769
30. Larkin G, Bellomo T, Caze L. Hypertrophic cardiomyopathy: New hope for an old disease. *Nursing* 2019; 49 (9): 24–31. DOI: 10.1097/01.NURSE.000057768841805.80
31. Tuohy CV, Kaul S, Song HK et al. Hypertrophic cardiomyopathy: the future of treatment. *Eur J Heart Fail* 2020; 22 (2): 228–40. DOI: 10.1002/ejhf.1715
32. Philipson DJ, De Pasquale EC, Yang EH, Baas AS. Emerging pharmacologic and structural therapies for hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Fail Rev* 2017; 22 (6): 879–88. DOI: 10.1007/s10741-0179648-x
33. Николаева ИЕ, Плечев ВВ, Мухаметьянов АМ и др. Спиртовая септальная абляция при гипертрофической кардиомиопатии с обструкцией выходного тракта левого желудочка под контролем контрастной эхокардиографии. *Креативная хирургия и онкология*. 2019; 9 (2): 132–7. doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-2-132-137 [Nikolaeva IE, Plechev VV, Mukhamet'yanov AM, i dr. Spirtovaya septalnaya ablyatsiya pri gipertroficheskoj kardiomiopatii s obstruktsiej vykhodnogo trakta levogo zheludochka pod kontrolem kontrastnoj ehokardiografii. *Kreativnaja khirurgija i onkologija*. 2019; 9 (2): 132–7. doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-2-132-137 (in Russian)]
34. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2016 г. Гипертрофическая кардиомиопатия. Год утверждения: 2016 (пересмотр каждые 3 года). [Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookbraniia Rossijskoj Federatsii ot 2016 g. Gipertroficheskaia kardiomiopatiia. God utverzdeniia: 2016 (peresmotr kazhdye 3 goda) (in Russian)]
35. Orme NM, Sorajja P, Dearani JA et al. Comparison of surgical septal myectomy to medical therapy alone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and syncope. *Am J Cardiol* 2013; 111: 388–92. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.10.014

### Информация об авторах / Information about the authors

**Алиева Амина Магомедовна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: amisha\_alieva@mail.ru

**Алмазова Ильяда Исмаиловна** – врач-преподаватель, ФГБУ НМИЦ ТПМ. E-mail: almazovai@rambler.ru

**Резник Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: elenaresnik@gmail.com

**Пинчук Татьяна Витальевна** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: doktor2000@inbox.ru

**Байкова Ирина Евгеньевна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: 1498553@mail.ru

**Кисляков Владимир Аркадьевич** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kvadoctor@mail.ru

**Светлаков Вячеслав Игоревич** – ассистент каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: megadoc@mail.ru

**Ковтюх Ирина Владимировна** – зав. кардиологическим отд-нием ФГБУЗ ЦКБ РАН. E-mail: ivkovtuh@mail.ru

**Корвяков Сергей Александрович** – врач 2-го терапевтического отд-ния ФГБУЗ ЦКБ РАН. E-mail: wolna@yandex.ru

**Рахаев Алик Магомедович** – д-р мед. наук, рук. экспертного состава, ФКУ ГБ МСЭ по КБР. E-mail: alikrahaev@yandex.ru

**Никитин Игорь Геннадьевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

**Amina M. Alieva** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: amisha\_alieva@mail.ru

**Ilda I. Almazova** – doctor-teacher, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. E-mail: almazovai@rambler.ru

**Elena V. Reznik** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: elenaresnik@gmail.com

**Tatyana V. Pinchuk** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: doktor2000@inbox.ru

**Irina E. Baykova** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: 1498553@mail.ru

**Vladimir A. Kislyakov** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kvadoctor@mail.ru

**Vyacheslav I. Svetlakov** – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: megadoc@mail.ru

**Irina V. Kovtuh** – head of the Cardiology Department, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences. E-mail: ivkovtuh@mail.ru

**Sergey A. Korvyakov** – doctor, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences. E-mail: wolna@yandex.ru

**Alik M. Rakhaev** – D. Sci. (Med.), Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Kabardino-Balkarian Republic. E-mail: alikrahaev@yandex.ru

**Igor G. Nikitin** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.05.2020