КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ КАРДИОМИОПАТИЙ (ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ)

Разработаны по поручению Минздрава России, утверждены Обществом специалистов по неотложной кардиологии и профильной комиссией по кардиологии

NATIONAL CLINICAL GUIDELINE ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Developed on the instructions of the Russian Health Ministry, approved by the Society of Emergency Cardiology and the leading committee of Cardiology

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций:
Председатель – проф. Агеев Ф.Т. (г. Москва), зам. председателя – д.м.н. Габрусенко С.А. (г. Москва), д.м.н. Постнов А.Ю. (г. Москва), академик РАН Акчурин Р.С. (г. Москва), к.м.н. Смирнова М.Д. (г. Москва).
Комитет экспертов: проф.Карпов Р.С. (г. Томск), проф. Шапошник И.И. (г. Челябинск), проф. Лопатин Ю.М. (г. Волгоград), проф. Барбараш О.Л. (г. Кемерово), проф. Галявич А.С. (г. Казань)

National clinical guidelines on diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy working group:
Chair of working group – prof. Ageev PhT (Moscow), deputy chair of working group – MD Gabrusenko SA (Moscow), MD Postnov AY (Moscow), RAS Academician Akchurin RS (Moscow), PhD Smirnova MD (Moscow)
The Expert Committee: prof. Karpov RS (Tomsk), prof. Shaposhnik II (Chelyabinsk), prof. LopatinYuM (Volgograd), prof. Barbarash OL (Kemerovo), prof. Galyavich AS (Kazan)

г. Москва, 2013 г.

ВВЕДЕНИЕ

Кардиомиопатии по-прежнему остаются одними из наименее изученных кардиологических заболеваний, являясь объектом активно развивающейся области современной кардиологии. Повышенный интерес к проблеме изучения заболеваний миокарда объясняется необходимостью дальнейшего изучения этиологии и патогенеза, многообразием и неспецифичностью их клинических проявлений, значительными диагностическими и терапевтическими трудностями. Постоянный рост частоты встречаемости различных форм кардиомиопатий связан, по-видимому, как с истинным увеличением числа подобных больных, так и с прогрессом современных диагностических технологий. Кроме того, за последнее десятилетие формируется принципиально новая концепция по вопросам определения понятия «кардиомиопатии» и их места в структуре заболеваний сердца, что связано с достижениями медицинской генетики, морфологии, иммунологии и молекулярной эндокринологии. Отражением современной эволюции знаний является постоянный пересмотр, обновление и уточнение соответствующего понятия и классификации.

Кардиомиопатии определяются как гетерогенная группа заболеваний миокарда, ассоциированных с механической и/или электрической дисфункцией, обычно сопровождающихся гипертрофией миокарда или дилатацией камер сердца и развивающихся вследствие различных причин, но чаще имеющих генетическую природу. Патологический процесс может ограничиваться поражением сердца – первичные кардиомиопатии (генетические, смешанные и приобретенные) – или являться частью генерализованного, системногозаболевания (вторичные кардиомиопатии), часто приводя к развитию сердечной недостаточности, ее осложнений илетальным исходам.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – одна из основных и наиболее распространенных форм первичных кардиомиопатий. Полувековая история изучения проблемы ГКМП отражает значительную эволюцию знаний в вопросах этиологии, патогенеза, прогноза, вариантов клинического течения и лечения заболевания. Углубленное изучение различных аспектов патологии было тесно связано и обеспечено появлением прогрессивных инструментальных, морфологических и, наконец, молекулярно-генетических методов диагностики. Внедрение в практику современных визуализирующих методик: эхокардиографии (ЭХО-КГ), допплерографии, однофотонной эмиссионной компьютерной (ОЭКТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), мониторирования ЭКГ и др. определило прогресс в понимании механизмов патогенеза, диагностики заболевания и обоснования лечебной тактики.

ГЛАВА 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИИ

В 2003 году создан Международный Комитет (ACC/ESC), объединивший американских и европейских экспертов по ГКМП, и опубликовано сообщение, суммировавшее основныеположения, включая стратегию лечебных мероприятий. В конце 2011 года члены рабочей группы ACCF/AHA (Американская ассоциация сердца) оформили последние рекомендации по вопросам номенклатуры, эпидемиологии, этиологии, патофизиологии, диагностики, вариантов течения и лечения ГКМП, основанных на детальном анализе результатовмногоцентровых исследований.

По современным представлениям, ГКМП является преимущественно генетически обусловленным заболеванием мышцы сердца, характеризующимся комплексом специфических морфофункциональных изменений и неуклонно прогрессирующим течением с высокой угрозой развития тяжелых, жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти (ВС). ГКМП характеризуется массивной (более 1,5 см) гипертрофией миокарда левого и/или в редких случаях правого желудочка, чаще асимметрического характера за счёт утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП), с частым развитием обструкции выходного тракта ЛЖ при отсутствии известных причин (артериальная гипертония, пороки и специфические заболевания сердца). Типичными являются морфологические изменения: массивная гипертрофия миокарда, аномалия архитектоники сократительных элементов миокарда (гипертрофия и дезориентация мышечных волокон), фибротические изменения мышцы сердца, патология мелких интрамиокардиальных сосудов.

В настоящее время наблюдается повсеместный рост числа зарегистрированных случаев этой патологии как засчёт внедрения в практику современных методов диагностики, так и,вероятно, связи с истинным увеличением числа больных ГКМП. Согласно данным последних исследований, распространённость типичного фенотипа заболевания в общей популяции в разных странах мира является более высокой, чем считалось ранее, и составляет0,2 %. Так, в США, по крайней мере,600 000 человек имеют признаки этой патологии. Несмотря на генетическую гетерогенность различных популяцийГКМП одинаково часто выявляется в когортах населения различных стран и континентов. При отсутствии отечественных эпидемиологических исследований можно предположить не менее 300 000 больных ГКМП в России.

Нередко заболевание распознается случайно во время медицинских освидетельствований. ГКМП может диагностироваться в любом возрасте – отпервых дней до последней декады жизни независимо от пола и расовой принадлежности,

однако, преимущественно заболевание выявляется у лиц молодого трудоспособного возраста в наиболее активном, творческом и физическом плане периоде жизни, что определяет особую социальную важность этой проблемы. Ежегодная смертность больных ГКМП колеблется в пределах от 1 до 6%: у взрослых больных составляет 1-3 %, а в детском и подростковом возрасте, у лиц с высоким риском ВС –4-6%.

Диапазон клинических проявлений крайне велик: от бессимптомных до неуклонно прогрессирующих и трудно поддающихся медикаментозному лечению форм, сопровождающихся тяжелой симптоматикой. При этом первым и единственным проявлением заболевания может стать внезапная смерть. Симптомы болезни разнообразны и малоспецифичны. До четверти больных ГКМП демонстрируют бессимптомное и стабильное течение заболевания и достигают нормальной для общей популяции продолжительности жизни (> 75 лет).

Основным методом диагностики остается эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ). В настоящее время особое место занимают современные визуализирующие методики, в частности магнитно-резонансная томография (МРТ), обладающая большей разрешающей способностью и позволяющая получить более точную информацию о структурных нарушениях в сердце.

ГЛАВА 2. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОФИЗИОЛОГИИ ГКМП

2.1. Генетические аспекты ГКМП

Общепризнанной является концепция о наследственной природе ГКМП. В литературе широкое распространение получил термин «семейная гипертрофическая кардиомиопатия». Установлено, что большинство всех случаев заболевания являются наследуемыми, при этом основным типом наследования является аутосомно-доминантный при разной степени пенетрантности. Оставшуюся часть составляет так называемая спорадическая форма; в этом случае у пациента нет родственников, болеющих ГКМП или имеющих гипертрофию миокарда. Считается, что большинство, если не все случаи, спорадической ГКМП также имеют генетическую причину, то есть, вызваны случайными и/или неустановленными мутациями.

ГКМП является генетически гетерогенным заболеванием, причиной которого являются более 1400 описанных к настоящему времени мутаций нескольких генов, кодирующих белки сердечного саркомера и некоторые несаркомерные белки. Типичная картина заболевания рассматривается как генетически обусловленная болезнь сердечного саркомера.

К настоящему времени известны 11 белковых компонентов, выполняющих контрактильную, структурную или регуляторную функции, дефекты которых наблюдаются при ГКМП (табл. 1). Причём в каждом гене множество дефектов могут быть причиной заболевания (полигенное мультиаллельное заболевание).

Описанные при ГКМП генетические дефекты характеризуются высокой популяционной специфичностью, разной степенью пенетрантности, выраженностью морфологических и клинических проявлений. К наиболее частым причинам заболевания в странах Западной Европы и США относятся мутации в генах тяжелой цепи бета-миозина и миозин-связывающего белка С, при этом в каждой популяции вклад различных генов в заболеваемость неодинаков.

На базе лаборатории медицинской генетики РКНПК МЗ РФ создан и постоянно пополняется банк образцов крови пациентов с ГКМП и их родственников. По собственным данным, основанным на обследовании большой выборки российских больных ГКМП, мутации в гене тяжелой цепи β-миозина являются причиной 17% всех и 25% семейных случаев заболевания. При этом выявлено 13 миссенс-мутаций в гене тяжелой цепи сердечного бета-миозина (β-МНС), из которых 6 обнаружены впервые, а 7 были ранее описаны и не отличаются по фенотипическим проявлениям в других популяциях. По частоте выявления дефектов в гене β-МНС обследованная российская популяция занимает промежуточное положение между немецкой, датской(13%) и северо-

Таблица 1.Основные генетические детерминанты ГКМП

65-85 % всех мутаций	Около 15 - 20 % всех мутаций
✓ тяжелая цепь бета-миозина~35-45 %	✓ эссенциальная и регуляторная легкие
✓ миозин-связывающий белок С~15-20 %	✓ цепимиозина
✓ тропонин Т~15-20%	✓ альфа-тропомиозин
	✓ альфа-актин
	✓ сердечный тропонин I
	✓ тяжелая цепь альфа-миозина
	✓ титин
	✓ тропонин С

американской (США – 19%-48%) когортами больных ГКМП. У пациентов с мутациями в гене β-МНС наблюдалась большая выраженность клинических проявлений, гипертрофии МЖП иболее раннее начало заболевания, в сравнении с пациентами, у которых мутаций в данном гене обнаружено не было. Четыре ранее не описанные мутации (Ala13Thr, Ala729Pro, Lys835Thr, Trp827Cys) характеризовались наибольшей тяжестью клинических и морфофункциональных проявлений и неблагоприятным прогнозом (внезапная смерть в молодом возрасте).

Российская популяция характеризуется значительной национальной и генетической гетерогенностью. На её формирование оказали влияние различные этногенетические процессы, происходившие на обширном географическом пространстве в течение ряда веков, включавшие многочисленные миграции, смешивание и интеграцию. Мутации в гене β-МНС играют важную роль в этиологии ГКМП у российских пациентов, однако, это далеко не единственный ген, ответственный за развитие заболевания. Для определения стратегии ДНК-диагностики ГКМП в России необходимо определить роль других кандидатных генов и идентифицировать ещё неизвестные локусы, этиологически связанные с развитием заболевания.

Целый ряд наследственных нарушений метаболизма и болезней накопления, как правило, манифестирующиеся в детском и молодом возрасте, могут имитировать фенотип и клиническую картину ГКМП. Патологические состояния, преимущественно имеющие системные проявления, рассматриваются в качестве синдрома, включающего признаки гипертрофии миокарда. В эту группу относятся митохондриальные нарушения, болезнь Андерсона-Фабри, гликогенозы; болезни, вызванные мутациями в генах, кодирующих регуляторную субъединицу γ2 АМФ-активированной протеинкиназы (PRKAG2) или Х-связанный лизосомассоциированный ген, кодирующий мембранные белки (LAMP2, болезнь Данона); синдромы LEOPARD, Noonan, Beckwith-Wiedermann, атаксия Фридрейха; амилоидоз и другие. При этом каждая из патологий имеет свои особенности. Так, заболевание, связанное с мутацией в гене PRKAG2, часто сопровождается синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW). Применение такого термина как «митохондриальная ГКМП» признается неприемлемым, предпочтительным является формулировка диагноза: например, «синдром Нунана с ГЛЖ». Нередко возникают проблемы в связи с нередким развитием ГЛЖ у спортсменов («спортивное сердце», «сердце атлета»).

Генетический дефект, реализующийся под влиянием и в условиях окружающей среды, приводит к формированию основного субстрата болезни, ГКМП – выраженной гипертрофии миокарда со специфическими морфофункциональными нарушениями.

Патофизиология ГКМП определяется сложным комплексом взаимосвязанных звеньев, основными из которых являются: обструкция выносящего тракта левого желудочка (ВТЛЖ), диастолическая дисфункция (ДД), митральная регургитация (МР), ишемия миокарда, электрофизиологические нарушения и аритмии, особенности автономной регуляции кровообращения (рис. 1). Характерно гиперконтрактильное состояние миокарда при нормальной или уменьшенной полости ЛЖ вплоть до ее облитерации в систолу. Расстройства внутрисердечной гемодинамики при ГКМП весьма разнообразны и определяют широкую палитру клинических проявлений: одышка, болевой синдром, аритмии, пре- и синкопальные состояния, высокая вероятность ВС, снижение толерантности к нагрузкам и другие проявления.

2.2. Обструкция выносящего тракта левого желудочка

В зависимости от наличия или отсутствия градиента систолического давления в полости ЛЖ, ГКМП разделяют на обструктивную и необструктивную, что определяет клиническую картину и имеет важное практическое значение при выборе тактики лечения.

По выраженности градиента обструкции выделяют три гемодинамических подгруппы: градиент в покое ≥30 мм рт. ст. (т.н. базальная обструкция); лабильная обструкция, характеризующаяся значительными спонтанными колебаниями внутрижелудочкового градиента давления без видимой причины; латентная обструкция, которая вызывается только при нагрузке и провокационных фармакологических пробах (в частности, вдыханием амилнитрита, при приеме нитратов или внутривенным введении изопротеренола).

Обструкция ВТ ЛЖ возникает вследствие переднего систолического движения створок митрального клапана и систолического контакта створок с МЖП. Механическое сопротивление в ВТ ЛЖ создает условия для увеличения скорости выброса в период раннего систолического изгнания крови из ЛЖ, переднего систолического движения передней створки

Рисунок 1. Основные патогенетические факторы развития ГКМП



митрального клапана (ПСД МК) и ее средне-систолического соприкосновения с МЖП, возникающих в результате присасывающего эффекта или феномена Вентури. Кроме того, сокращаясь, неправильно ориентированные сосочковые мышцы тянут митральный клапан, створки которого к тому же имеют избыточную длину, в сторону МЖП, что приводит к уменьшению и без того суженного ВТ ЛЖ и вызывает или усугубляет его обструкцию. Неизбежным следствием смещения митральной створки является перегрузка ЛП и МР, тяжесть которой прямо пропорциональна выраженности обструкции. Обструкция ВТ ЛЖ является дополнительной гемодинамической причиной развития дилатации ЛП.

Обструкция ВТ ЛЖ приводит к сложным нарушениям внутрисердечной гемодинамики, в том числе к увеличению систолического давления в полости желудочка, удлинению периода расслабления камер, повышению диастолического давления в ЛЖ, МР, ишемии миокарда, уменьшению сердечного выброса. Обструкция ВТ ЛЖ при ГКМП носит динамический характер, меняется в зависимости от степени нагрузки и сократимости миокарда, объёма желудочка, состояния постнагрузки. Нарастание градиента давления в ВТ ЛЖ отмечается при физической нагрузке, увеличении силы сердечных сокращений и назначении препаратов с положительным инотропным эффектом, при проведении пробы Вальсальвы. Выраженность обструкции снижается в условиях увеличения преднагрузки ЛЖ (увеличение объёма циркулирующей крови, поднятие нижних конечностей), при снижении сократительной функции миокарда и назначении препаратов с отрицательным инотропным эффектом.

Соприкосновение передней створки митрального клапана с МЖП, наблюдаемое практически у всех больных обструктивной ГКМП, приводит к нарушению её движения. В результате хронической травмы передней створки при соприкосновении с МЖП в диастолу у больных с ГКМП отмечается уплотнение и утолщение её, а также соответствующей эндокардиальной поверхности МЖП.

Кроме субаортальной обструкции, у больных ГКМП, главным образом, в средней трети МЖП описана среднежелудочковая обструкция, когда сужение мышечного типа создается между перегородкой и задней папиллярной мышцей. Обструктивный тип заболевания с выраженным внутрижелудочковым градиентом давления приводит к увеличению напряжения стенки ЛЖ, ишемии миокарда ЛЖ, гибели кардиомиоцитов и развитию фиброзной ткани.

Субаортальный градиент и ассоциированное с ним повышение внутрижелудочкового давления отражают истинное механическое сопротивление ВТ ЛЖ и являются патофизиологически и прогностически важными факторами у больных ГКМП.

К настоящему времени накоплены достаточные доказательства, свидетельствующие о том, что больные обструктивной ГКМП характеризуются более выраженными клиническими проявлениями и демонстрируют более тяжелое течение и прогноз заболевания, что при показаниях (градиент давления ≥50 мм рт. ст. в покое или при провокационных пробах у больных с тяжелой симптоматикой) приводит к выбору альтернативных по отношению к медикаментозному методов коррекции.

Предположить наличие обструкции ВТ ЛЖ можно при выслушивании систолического шума в III-IVмежреберье слева от грудины. Систолический шум в проекции верхушки сердца с частой иррадиацией в подмышечную область свидетельствует о МР.

2.3. Диастоличическая дисфункция левого желудочка

Одной из важнейших патофизиологических составляющих ГКМП, определяющей клиническую картину, течение и прогноз заболевания, является диастолическая дисфункция миокарда (ДД). По существу ГКМП можно рассматривать как идеальную модель диастолической СН, поскольку при этом заболевании страдают две основные детерминанты диастолического наполнения ЛЖ – активная релаксация и растяжимость миокарда. Гипертрофия миокарда, хаотическое расположение сократительных элементов, интерстициальный фиброз приводят к нарушению активного расслабления, снижению податливости ЛЖ, и, как следствие, к возрастанию сопротивления наполнению ЛЖ, повышению давления наполнения, т.е. к нарушению диастолической функции (ДФ). Повышение жёсткости миокарда происходит пропорционально увеличению массы миокарда, снижению объёма ЛЖ, а также развитию фиброза миокарда у больных ГКМП, что неизбежно приводит к повышению диастолического давления в ЛЖ. Наличие обструкции ВТЛЖ приводит к дополнительной систолической нагрузке на ЛЖ, что также сказывается на ДФ. Систолическая функция ЛЖ у больных ГКМП нормальная или повышена.

ДД ЛЖ приводит к повышению давления в ЛП, его гиперфункции и гипертрофии, в результате чего поддерживается адекватное наполнение ригидного ЛЖ. В дальнейшем увеличение давления в ЛП приводит к его дилатации и повышению давления заклинивания в легочных капиллярах. Последнее в свою очередь вызывает застой в лёгких, проявляющийся в виде одышки и слабости. Эти изменения в ЛП способствуют возникновению фибрилляции предсердий, что еще больше усугубляет состояние.

ДД ЛЖ обнаруживается и при других заболеваниях (клапанные поражения, артериальная гипертония, ИБС). Однако именно при ГКМП, являясь следствием генетических нарушений и компенсаторного ответа на нарушения сократительной функции ЛЖ, диастолическая дисфункция, пусть и являясь вторичной, представляет основу гемодинамических нарушений.

Распространенность ДД ЛЖ среди больных ГКМП составляет не менее 80%. Нарушения наполнения ЛЖ встречаются как при обструктивной, так и необструктивной формах ГКМП, а также при бессимптомном течении и не зависят от выраженности гипертрофии ЛЖ.

ДД с нарушением наполнения ЛЖ, ведущая к повышению давленияв ЛП и КДД ЛЖ, снижению ударного объема и сердечного выброса, венозному застою в легких, является причиной одышки, головокружений, пре- и синкопальных состояний, детерминирует толерантность к физическим нагрузкам у больных ГКМП. Выше перечисленные симптомы могут быть следствием и других важных патофизиологических механизмов, таких как ишемия миокарда, обструкция ВТ ЛЖ в сочетании с МР и мерцательной аритмией.

Клиническим следствием нарастания ДД и обструкции ВТ ЛЖ является прогрессирование хронической СН, усугубление ишемии и электрической нестабильности миокарда. Электрическая нестабильность миокарда обусловливает развитие нарушений сердечного ритма, включая жизнеугрожающие аритмии и фибрилляцию предсердий.

2.4. Ишемия миокарда

ГКМП – заболевание, при котором помимо одышки частым симптомом являются разнообразные боли в области сердца, носящие характер кардиалгии и/или типичной стенокардии. Усилия многих ученых направлены на происхождение этого клинического феномена, на выявление ишемии как потенциальной причины, а также на распознавание генеза недостаточности кровоснабжения миокардау больных ГКМП.

Среди возможных причин ишемии миокарда у больных ГКМП можно выделить следующие: относительная коронарная недостаточность, обусловленная снижением плотности капиллярного русла в гипертрофированном миокарде; микроваскулярная болезнь; нарушение ДФ ЛЖ, приводящее к снижению эффективного давления коронарной перфузии в диастолу и патологическим изменениям микроциркуляции миокарда; уменьшение коронарного резерва; наличие «мышечных мостиков» над эпикардиальными коронарными артериями; сдавливание перегородочных ветвей коронарных артерий; обструкцияВТ ЛЖ; спазм крупных коронарных артерий; первичные нарушения метаболизма глюкозы, кислорода и жирных кислот в кардиомиоцитах; а также присоединившийся атеросклероз коронарных артерий, особенно в старших возрастных группах.

У больных ГКМП может наблюдаться тяжелая ишемия вплоть до развития инфаркта миокарда. Патологоанатомические исследования подтвердили наличие у больных ГКМП с интактными коронарными артериями очаговых или диффузных изменений миокарда от начального мелкоочагового фиброза до обширных областей крупноочагового трансмурального кардиосклероза, которые являются следствием длительно существующего ишемического процесса. По мере прогрессирования заболевания у ряда больных регистрируется снижение насосной функции ЛЖ и/или ПЖ, связанное с развитием фиброза миокарда. Фиброз в данном случае может быть результатом трансформации клеток миокарда, потерявших межклеточные контакты, что часто наблюдается в местах хаотичного расположения мышечных волокон, или следствием ишемии и инфаркта миокарда на фоне микроваскулярной патологии, а также присоединившегося коронарного атеросклероза. Крупноочаговый фиброз миокарда может приводить к истончению стенок желудочков, снижению обструкции ВТ желудочков, нарушению систолической функции, увеличению объёмов полостей сердца, при этом дилатация менее выражена, чем при ДКМП.

Рост коллагеновой сети из фактора компенсации на начальных стадиях заболевания превращается в важный фактор патогенеза и постепенно нарастающей хронической СН. В процессе ремоделирования миокардиальная ишемия приводит к повреждению и гибели части кардиомиоцитов, происходит склерозирование погибших клеток, изменяется взаиморасположение оставшихся кардиомиоцитов, изменяется геометрия и размеры полостей сердца и, как следствие, нарушается его функция. Эти структурно-функциональные изменения являются основой прогрессирования заболевания.

Атеросклероз коронарных артерий может сопутствовать ГКМП, особенно в старших возрастных группах. Среди больных ГКМП старше 45 лет атеросклероз коронарных артерий встречается примерно в 25% случаев, а в некоторых случаях является причиной манифестации заболевания, прежде протекавшего латентно. Следует отметить, что коронарный атеросклероз может быть одной из причин синкопальных состояний и внезапной смерти больных ГКМП среднего и пожилого возраста. Учитывая невозможность полного исключения атеросклеротических изменений в коронарных артериях при оценке жалоб и проведении неинвазивных исследований, проведение коронароангиографии является обязательным у больных ГКМП, имеющих болевой синдром в грудной клетке.

При ГКМП наличие существенной обструкции ВТ ЛЖ, выраженность гипертрофии миокарда, ДД и ишемии миокарда являются важнейшими и тесно связанными между собой детерминантами тяжести клинических проявлений, функциональных нарушений и «качества жизни» больных.

2.5. Классификация ГКМП

Сегодня не существует единой классификации ГКМП.

При этом выделяются семейная (семейный анамнез) и спорадическая формы заболевания.

Морфологический принцип предполагает разделение в зависимости от локализации и выраженности гипертрофии (табл. 2).

Таблица 2. Классификация ГКМП в зависимости от локализации гипертрофии (E.D. Wigle)

I. Гипертрофия ЛЖ:	%
А)Асимметрическая гипертрофия,в том числе:	
- гипертрофия МЖП	≈ 90%
-среднежелудочковая гипертрофия	≈1%
-апикальная (верхушечная) гипертрофия	≈3%
-гипертрофия свободной латеральной или задней части МЖП	≈1%
Б)Симметрическая (концентрическая) гипертрофия	≈5%
II. Гипертрофия правого желудочка (редко в сочетании с гипертрофией ЛЖ)	≈1%

Возможные варианты: гипертрофия базального отдела, передней, переднебоковой, задней части МЖП, диффузная гипертрофия МЖП.

В зависимости от наличия или отсутствия обструкции ВТ ЛЖ в покое и при нагрузке выделяют следующие варианты ГКМП:

- обструктивный (обструктивная ГКМП): градиент давления в ВТ ЛЖ >30 мм рт.ст. с развитием субаортальной или среднежелудочковой обструкции;

- латентный (градиент давления ВТ ЛЖ <30 в покое и >30 мм рт. ст. при нагрузке);

- необструктивный (градиент давления ВТ ЛЖ <30 в покое и при нагрузке).

Подразделение больных по принципу локализации и выраженности гипертрофии, наличия и тяжести обструкции ВТ ЛЖ имеет важное клиническое значение, влияет на выбор тактики лечебных мероприятий.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Клинические проявления заболевания крайне разнообразны и малоспецифичны: от бессимптомных до неуклонно прогрессирующих и трудно поддающихся медикаментозному лечению форм, сопровождающихся тяжелой симптоматикой. При этом первым и единственным проявлением заболевания может стать ВС. Временной диапазон появления первых симптомов заболевания крайне широк: от первого года жизни до преклонного возраста. Как правило, болезнь манифестируется медленным развитием неспецифической симптоматики с жалобами больного на слабость, быструю утомляемость, одышку, головокружение.

Неспецифичность клинических проявлений, преобладание бессимптомного течения заболевания определяет большие трудности диагностики ГКМП. Так, по нашим данным, основанным на ретроспективном анализе материалов историй болезни 300 больных ГКМП, находившихся на обследовании в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в течение 20 последних лет, ошибочность первичной диагностики составила более 50%, предположительными и часто направительными диагнозами являлись: ИБС, инфаркт миокарда (13.4%), порок сердца (14.6%), миокардит (1%), артериальная гипертония (2.6%), пролапс митрального клапана (1%). Некоторое улучшение этой ситуации в последнее десятилетие, прежде всего, связано с большей доступностью ЭхоКГисследования и большей осведомленностью врачей в отношении данной патологии.

В развернутой фазе заболевания при ГКМП наиболее частыми клиническими проявлениями являются одышка, разнообразные болевые ощущения в грудной клетке кардиалгического и/или стенокардитического характера, нарушения ритма сердечной деятельности (перебои, учащенное сердцебиение), головокружение, пре-, и синкопальные состояния. У большинства симптоматичных больных наблюдается сочетание нескольких жалоб вплоть до полного симптомокомплекса. Так, в когорте наблюдаемых нами пациентов при первичной госпитализации 40% больных имели более 3 субъективных симптомов. Обязательное использование комплекса инструментальных методик: ЭКГ и, прежде всего, ЭхоКГ, позволило обосновать диагностическую концепцию ГКМП.

Наиболее частая жалоба больных ГКМП – прогрессирующая одышка инспираторного характера, что и служит поводом к обращению за медицинской помощью и свидетельствует о появлении и прогрессировании СН, чаще наблюдается при обструктивной форме. Причиной являются ДД, обструкция ВТ и ишемия миокарда, развитие фибрилляции предсердий.

Болевой синдром при ГКМП, в первую очередь, связан с ишемией миокарда.

В основе частой жалобы на сердцебиение и перебои в работе сердца у больных ГКМП лежат разнообразные нарушения ритма сердца: синусовая тахикардия, экстрасистолия, фибрилляция предсердий.

Пресинкопальные и синкопальные состояния, наблюдающиеся у 10-40% больных ГКМП, -важный синдром, на основе которого строится стратификация риска ВС и тактика ведения.

ГКМП – практически единственное кардиоваскулярное заболевание, которое может манифестировать в любом возрасте человека от младенчества до глубокой старости (с первых дней и до 90 лет), при этом, средний возраст больных при установке диагноза составляет 30-40 лет. По современным представлениям ГКМП следует отнести к категории неуклонно прогрессирующих заболеваний.

При этом отчетливо выделяются пять основных вариантов течения и исходов:

1 - ***стабильное, доброкачественное*** (почти у 25% больных бессимптомное) течение при нормальной в сравнении с общепопуляционной продолжительностью жизни (75 лет и более);

2 - ***фибрилляция предсердий*** (пароксизмальная или постоянная), ассоциированная с сердечной недостаточностью различной степени выраженностии повышенным риском тромбоэмболических осложнений, включая инсульт;

3 - ***прогрессирующее течение*** – усиление одышки, слабости, утомляемости, болевого синдрома (атипичные боли, стенокардия), появление пре- и синкопальных состояний, аритмий, прогрессирование сердечной недостаточности при сохраненной систолической функции ЛЖ и синусовом ритме или в терминальной стадии с ремоделированием ЛЖ и систолической дисфункцией;

4 - ***«конечная стадия»*** – дальнейшее прогрессирование явлений застойной сердечной недостаточности, связанной с ремоделированием и систолической дисфункцией ЛЖ;

5 - ***внезапная сердечная смерть*** – высокий риск ВС в связи с непредсказуемыми желудочковыми тахиаритмиями, чаще у лиц молодого возраста, в отсутствие симптомов заболевания (в том числе у спортсменов).

Следует отметить, что пациент с ГКМП на всем протяжении своей жизни может демонстрировать принадлежность к разным вариантам течения заболевания, что зависит как от «естественного течения» болезни, так и от возможностей лечебной ее коррекции.

Прогноз при ГКМП в целом представляется благоприятным. Ежегодная смертность у взрослых пациентов составляет 1–3%, тогда,как у детей и подростков достигает 4–6%, при этом, по данным разных исследований, от 50 до 90% летальных исходов развивается внезапно. Последние европейские проспективные наблюдения больных ГКМП в течение 5 лет и более в целом показали благоприятный прогноз заболевания, ежегодная смертность не превышала 1%. Наибольшая смертность, ассоциированная с ВС, характерна для молодых больных ГКМП, а среди больных среднего и старшего возраста – от прогрессирования СН и инсультов. У лиц молодого возраста прогноз ГКМП менее определен. Тем не менее, современный взгляд на прогноз при ГКМП состоит в том, что более

чем у четверти больных заболевание протекает благоприятно и продолжительность жизни не отличается от таковой в общей популяции. В целом лучший прогноз у больных старшего возраста, потому как у этой категории больных заболевание изначально отличалось более благоприятным течением.

По данным собственного проспективного наблюдения, 10-летняя выживаемость больных ГКМП составляет 82,5%, 5-летняя выживаемость – 94,5%. Большинство (59,2%) больных ГКМП демонстрируют стабильное течение, 37,9% – прогрессирующий характер заболевания. Доля больных с бессимптомным характером заболевания была крайне немногочисленной (2,9%), что характеризует особенность наблюдаемой «госпитальной» когорты больных ГКМП.

Максимальное неблагоприятное влияние на прогноз больных ГКМП – наличие МА, эпизодов неустойчивой ЖТ, неадекватной реакции АД при проведении ВЭМ теста и обмороков, выраженность ДД ЛЖ и СН ФК III. При этом больные с умеренными нарушениями ДФ ЛЖ продемонстрировали 100%-ю выживаемость к моменту окончания проспективного наблюдения, а все умершие больные имели выраженную ДД или МА, наличие которой также свидетельствует о тяжёлых диастолических нарушениях. Во всех выявленных комбинациях признаков в качестве наиболее важных прогностически неблагоприятных факторов присутствуют МА и эпизоды неустойчивой ЖТ. Наличие у обследованных больных МА и эпизодов неустойчивой ЖТ снижает прогнозируемую выживаемость к 90-му месяцу наблюдения до 22%. Сочетание всех 5 неблагоприятных факторов предполагает 100%-ю летальность в течение 8 лет.

Вариабельность прогноза определяет необходимость детальной стратификация риска фатальных осложнений заболевания, поиск доступных прогностических предикторов и критериев оценки проводимого лечения.

Наиболее грозным осложнением ГКМП, очевидно, определяющим прогноз и часто не ассоциированным с выраженностью клинической симптоматики, является внезапная смерть. Потенциальными механизмами развития ВС у больных ГКМП кроме первичных желудочковых аритмий или первичных гемодинамических коллапсов могут быть полная блокада сердца, асистолия, крупноочаговый инфаркт миокарда, быстрое атриовентрикулярное проведение по дополнительным путям или АВ узлу, документированные как события, предшествующие ВС. Однако истинную причину ВС у больных ГКМП определить весьма сложно. Обращает на себя внимание многообразие предрасполагающих патофизиологических факторов, создающих условия для запуска и реализации механизмов внезапной смерти.

3.1. Стратификация риска внезапной смерти у больных ГКМП

ГКМП является наиболее часто встречающейся причиной ВС среди лиц молодого возраста, при этом ВС может быть первым и единственным проявлением заболевания. Задача прогнозирования и предотвращения ВС у больных ГКМП остается наиболее важной и актуальной. В настоящее время появились эффективные методы профилактики ВС, в связи с чем выявление больных ГКМП с высоким риском ее развития может принципиально повлиять на прогноз заболевания в этой особой категории пациентов. При этом при ГКМП ВС может наблюдаться в любом возрасте, однако, значимо чаще развивается у молодых (моложе 30 лет) пациентов. Это осложнение заболевания является чаще фатальным, заканчивающимся летальным исходом, однако, имеются случаи успешной реанимации после документированных случаев остановки сердца, развития устойчивой ЖТ, фибрилляции желудочков, пароксизмов наджелудочковой (мерцательной) тахикардии.

Все больные ГКМП на этапе первичного обследования и/или в процессе динамического наблюдения должны быть стратифицированы на наличие следующих факторов риска ВС:

а) указания в персональном анамнезе на регистрацию фибрилляции желудочков, эпизодов устойчивой ЖТ или остановку сердца, включая имплантацию кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) в связи с наличием желудочковых тахиаритмий;

б) указания на ВС у родственников, включая имплантацию ИКД в связи с наличием желудочковых тахиаритмий в семейном анамнезе;

в) необъяснимые эпизоды потери сознания;

г) наличие документированных эпизодов неустойчивой ЖТ (3 или более комплексов с частотой более 120 уд/мин) по результатам амбулаторного СМ-ЭКГ;

д) максимальная толщина стенки ЛЖ $\geq$ 30 мм.

В рамках стратификации риска ВС у пациентов с ГКМП целесообразно оценить адекватность прироста АД в процессе проведения нагрузочного теста.

Стратификацию риска ВС целесообразно проводить на периодической основе (каждые 12-24 месяца) у больных ГКМП с установленными факторами риска, у которых КД не был имплантирован.

Согласно собственным результатам в ходе проспективного 10-летнего наблюдения, из 174 умерли 18 (10,3%) больных, из которых в 11 (65,6%) случаях отмечен внезапный характер смерти. Высокую прогностическую значимость в предсказании внезапного фатального исхода заболевания сохранили все основные неблагоприятные прогностические факторы. При этом возрастает роль эпизодов неустойчивой ЖТ, пароксизмальной формы МА и обмороков в качестве предикторов высокого риска ВС больных ГКМП. МА является одним из основных факторов, не только неблагоприятно влияющих на прогноз, но и наряду с неустойчивой ЖТ определяющих высокий риск ВС больных ГКМП, что до последнего времени являлось предметом дискуссии. Не подлежит сомнению тот факт, что развитие МА,являясь проявлением патологического ремоделирования сердца при ГКМП, представляется как отдельный вариант прогрессирующего естественного течения заболевания. Особая тяжесть течения и прогноза заболевания демонстрируется при сочетании нескольких из неблагоприятных признаков.

ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИКА ГКМП

Детальная оценка клинических проявлений и результатов объективного обследования, данных анамнеза (включая семейный), генодиагностика, анализ результатов инструментальных методов позволяет с высокой вероятностью заподозрить и подтвердить диагноз ГКМП.

Современный уровень развития медицинской генетики, разработка и внедрение в широкую клиническую практику высокоточных методов ДНК-диагностики с использованием полимеразной цепной реакции определяет значительный прогресс в распознавании целого ряда патологических процессов. ДНК-диагностика, направленная на поиск генетических дефектов как причины заболевания, признана «золотым стандартом» диагностики ГКМП и включена европейскими и американскими экспертами в алгоритм ведения пациентов. Это обусловлено ее высокой специфичностью и возможностью использования как критерия дифференциальной диагностики. Метод анализа ДНК безопасен и, в случае обнаружения известной мутации, даёт окончательное подтверждение диагноза ГКМП. Важно отметить, что данный подход является практически единственным, который эффективен на доклинической стадии и позволяет проводить медико-генетическое консультирование. Достоинством метода является возможность заочного обследования групп риска.

Важным достоинством ДНК-диагностики является возможность предвидеть развитие заболевания до времени появления симптомов, что позволяет заранее начать наблюдение за пациентом, уменьшая вероятность неблагоприятного исхода. Наконец, во многих случаях, можно предвидеть прогноз заболевания, исходя из характера и локализации генетического дефекта. Все эти преимущества определяют необходимость широкого использования молекулярно-генетических методов для диагностики ГКМП.

4.1. Стратегия генетического тестирования и семейного скрининга

1. Генодиагностика и генетическое консультирование рассматривается как часть общей оценки при обследовании пациента с ГКМП.

2. Пациенты с ГКМП, проходящие генетическое тестирование, должны быть осведомлены в ходе консультирования по вопросам наследственности сердечно-сосудистых заболеваний и клинического значения полученных результатов.

3. Скрининг (клинический, с или без генетического тестирования) рекомендуется для родственников первой степени родства больного ГКМП.

4. Генетическое тестирование на ГКМП и другие генетические причины необъяснимой гипертрофии миокарда рекомендуется у пациентов с атипичной клинической картиной заболевания или при подозрении на наличие в качестве причины иных генетических нарушений.

5. Генетическое тестирование обосновано в отношении родственников первой степени родства для тестирования риска развития ГКМП.

6. Полезность генетического тестирования в оценке риска внезапной смерти при ГКМП представляется неопределенной.

7. Проведение генетического тестирования не показано у родственников пациентов без установленной патогенной мутации.

8. Проведение клинического скрининга не показано у генотип-отрицательных родственников при семейной форме ГКМП.

9. У носителей патогенных мутаций без фенотипических проявлений ГКМП рекомендуется проведение ЭКГ, трансторакальной ЭхоКГ и клинического обследования в определенные промежутки времени (от 12 до 18 месяцев у детей и подростков и каждые 5 лет для взрослых) в зависимости от возрастаи клинического статуса.

4.2. Электрокардиография и суточное мониторирование ЭКГ

Измененные ЭКГ выявляются у абсолютного большинства больных, даже часто в отсутствие жалоб. Наиболее типичными, хотя и малоспецифичными, ЭКГ признаками являются признаки гипертрофии миокарда левого желудочка и/или МЖП, включая вольтажные, изменения конечной части желудочкового комплекса (депрессия сегмента ST, сглаженный и отрицательный зубец Т), патологический зубец Q или зубцы QS в тех или иных отведениях, что порой является причиной ошибочной диагностики инфаркта миокарда.

ГКМП принадлежит к категории сердечно-сосудистых патологий, при которых наиболее частым и весьма важным в клиническом и прогностическом плане проявлением заболевания являются нарушения ритма сердца (НРС). С внедрением СМЭКГ в обязательный план обследования пациентов ГКМП стало очевидным, что многообразные расстройства сердечного ритма регистрируются практически у всех больных ГКМП.

Согласно собственным результатам, у 96,5% обследованных больных ГКМП регистрируются разнообразные нарушения ритма сердца: ЖЭ в 81,4%, эпизоды неустойчивой ЖТв 23%, НЖЭв 72,8%, эпизоды НЖТв 31,8%, постоянная форма МАв 6,9%, пароксизмы МАв 2,7% случаев. При этом в ходе проспективного наблюдения доля больных с пароксизмальной формой МА возрастала с 11,8 до 19,1%, постоянной МА — с 6,9 до 14,8%. В силу определяющего влияния на тяжесть клинических проявлений и прогноз заболевания в спектре НРС у больных ГКМП наибольшее значение имеют неустойчивая ЖТ и фибрилляция предсердий, частота выявления которой неуклонно увеличивается по мере естественного течения и прогрессирования патологического процесса, и детерминирована степенью нарушения ДФ и обструкции ВТ ЛЖ.

Съемка ЭКГ (в 12отведениях) необходима при обследовании всех больных с подозрением на ГКМП и в процессе динамического наблюдения при ГКМП.

1. Суточное амбулаторное (Холтеровское) мониторирование ЭКГ (СМЭКГ) рекомендуется для выявления у больных ГКМП эпизодов ЖТ и отбора кандидатов для имплантации ИКД.

2. СМЭКГ или регистрация события рекомендуется больным ГКМП с жалобами на сердцебиение и/или головокружение.

3. Повторная регистрация ЭКГ рекомендуется у пациентов с ГКМП в случае ухудшения симптоматики.

4. Регистрацию ЭКГ рекомендуется повторять каждые 12-18 месяцев в качестве компонента скрининг-алгоритма у подростков первой степени родства по отношению к больному ГКМП, не имеющих эхокардиографическихпризнаков гипертрофии миокарда.

5. Регистрация ЭКГ рекомендуется как компонент скрининг-алгоритма у родственников первой степени родства больных ГКМП.

6. СМЭКГ целесообразно повторять раз в 1-2 года больным ГКМП, у которых ранее не выявлялись эпизоды ЖТ.

7. Регистрацию ЭКГ целесообразно рекомендовать больным ГКМП стабильного клинического течения для выявления асимптоматичных нарушений проводимости и ритма сердца, а также фибрилляции предсердий.

8. СМЭКГ может бытьиспользована у больных ГКМП с целю выявления асимптоматичных пароксизмов мерцания/трепетания предсердий.

9. С учётом установленной роли МА как важнейшего неблагоприятного фактора, определяющего тяжесть клинических проявлений и функциональное состояние, прогноз и высокую вероятность ВС больных ГКМП, рекомендуется использовать методический подход к прогнозированию фибрилляции предсердий по результатам анализа длительности сигнал-усредненной Р-волны при СМЭКГ.

4.3. Эхокардиография

Основным и доступным визуализирующим методом диагностики ГКМП является ЭхоКГ. Комплексное исследование с анализом показателей не только ТМДП, но ЛВП и ТМД-ЭхоКГ, позволяет получить важную информацию для оценки диастолической функции. С практической точки зрения, такой подход представляется наиболее оправданным в связи с известными трудностями в интерпретации результатов обычного ДЭхоКГ исследования.

1. ЭхоКГ при первичном обследовании рекомендуется всем пациентам с подозрениемна ГКМП.

2. Повторные ЭхоКГ исследования рекомендуются больным ГКМП с изменениями в клиническом статусе или появлением новых сердечно-сосудистых событий.

3. ЭхоКГ рекомендуется как компонент сринингалгоритма членов семьи больного ГКМП, если хотя бы один из них не является генотип-отрицательным и выявлена ассоциированная с заболеванием генная мутация.

4. Периодическое (через 12-18 месяцев) ЭхоКГ-скрининг рекомендуется для детей больных ГКМП, начиная с возраста 12 лет и ранее, когда очевидны признаки быстрого роста и полового созревания и/или планируются интенсивные занятия спортом или имеются указания на случаи ВС в семье.

5. Трансэзофагальная ЭхоКГ рекомендуется для проведения интраоперационного контроля при септальноймиэктомии.

6. ЭхоКГ и ЭхоКГ с интракоронарным введением контрастного вещества у больных ГКМП в процессе проведения септальной алкогольной абляции .

7. ЭхоКГ должна использоваться с целью контроля результатов хирургического лечения (септальнаямиэктомия) и септальной алкогольной абляции у больных с обструктивной ГКМП.

8. ЭхоКГ, проводимая каждые 1-2 года, может быть полезна у больных ГКМП стабильного течения для динамической оценки степени гипертрофии миокарда, обструкции ВТ ЛЖ и миокардиальной функции.

9. ЭхоКГ в условиях нагрузки может быть использована для выявления и количественной оценки уровня динамической обструкции при её отсутствии в покое у больных ГКМП.

10. ЭхоКГ с нагрузкой, когда результаты обычной ЭхоКГ неубедительны, может быть полезной для принятия решения о медикаментозной терапии, при планировании септальноймиэктомии и оценке возможности проведения септальной алкогольной абляции.

11. Проведение ЭхоКГ в сочетании с внутривенным введением контрастного вещества целесообразно в сложных диагностических ситуациях (апикальная ГКМП, инфаркт верхушки ЛЖ, сложности в оценке выраженности гипертрофии), особенно, когда другие визуализирующие методы (в частности, МРТ-томография) недоступны или противопоказаны.

12. Серийное проведение ЭхоКГ целесообразно у клинически бессимптомных пациентов, имеющих родственника первой степени родствабольного ГКМП, а генетический статус неизвестен. Исследования могут проводиться каждые 12-18 месяцев у детей и подростков и каждые 5 лет у взрослых.

13. ЭхоКГ у пациентов с ГКМП не следует проводить чаще, чем раз в год, когда нет существенной динамики в клиническом статусе больного.

14. ЭхоКГ в условиях нагрузки и/или контрастная ЭхоКГ не

рекомендуется, когда обычная рутинная методика убедительно подтверждает диагноз ГКМП и/или нет подозрений на наличие стабильной обструкции ВТ ЛЖ, связанной с самостоятельной клапанной патологией.

4.4. Магнитно-резонансная томография сердца

1. Магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) применяется у больных с подозрением на ГКМП в случаях неубедительных результатов ЭхоКГ.

2. МРТ у пациентов с установленным диагнозом ГКМП рекомендуется, когда требуется дополнительная информация о локализации и выраженности гипертрофии или анатомии митрального клапана и папиллярных мышц, адекватно не определенных по результатам ЭхоКГ, длярешении вопроса о применении инвазивных методик.

3. Применение МРТ сердца целесообразно для выявления апикальной гипертрофии и/или аневризмы при неубедительности результатов ЭхоКГ.

4. У отдельных пациентов с установленным диагнозом ГКМП и неопределенно стратифицируемых по риску ВС (раздел 3.1.) проведение МРТ с гедолинием может быть полезным при определении дальнейшей тактики лечения.

5. МРТ сердца может давать полезную информацию в случаях дифференциальной диагностики между ГКМП, амилоидозом, болезнью Фабри, LAMP2-синдромом.

4.5. Нагрузочные тесты

1. Нагрузочный тредмил-тест у пациентов с ГКМП целесообразен для определения функциональной способности и эффективности проводимой терапии.

2. Тредмил-тест с мониторированием ЭКГ и АД целесообразен для стратификации риска ВС больных ГКМП.

3. Больным ГКМП, у которых пиковый градиент давления не превышает 50 мм рт. ст., проведение ЭхоКГ в условиях нагрузки целесообразно для определения и количественной оценки динамической обструкции ВТ ЛЖ.

4.6. Выявление сопутствующей ишемической болезни сердца

1. Коронароангиография (или компьютерное томографическое исследование) показано больным ГКМП с жалобами на дискомфорт в грудной клетке, имеющим промежуточную или высокую вероятность развития ИБС, когда наличие сопутствующей коронарной патологии изменит лечебную стратегию.

2. У больных ГКМП с жалобами на дискомфорт в грудной клетке и низкой вероятностью развития ИБС целесообразно проводить оценку анатомии коронарного русла с помощью компьютерного томографического исследования на предмет возможной сопутствующей коронарной патологии.

3. У больных ГКМП с жалобами на дискомфорт в грудной клетке и низкой вероятностью развития ИБС целесообразно проведение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) или позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с целью оценки ишемических изменений и нарушений перфузии миокарда для исключения возможной ИБС.

4. У бессимптомных больных ГКМП проведение рутинной ОЭКТ и стресс ЭхоКГ для выявления скрытой ишемии, связанной с ИБС, не показано.

5. Оценка коронарного резерва на основе количественной оценки миокардиального кровотока по результатам ПЭТ не имеет существенного значения для определения прогноза при ГКМП.

ГЛАВА 5. ЛЕЧЕБНАЯ СТРАТЕГИЯ ПРИ ГКМП

По современным представлениям лечебная стратегия определяется в процессе подразделения больных на категории в зависимости от описанных выше вариантов течения и прогноза (рис. 2). Все больные ГКМП, включая носителей патологических мутаций без фенотипических проявлений болезни и больных с бессимптомным течением заболевания, нуждаются в динамическом наблюдении, в ходе которого оценивается характер и выраженность морфологических и гемодинамических нарушений.

Лечебная тактика при ГКМП определяется основными патофизиологическими факторами развития заболевания: обструкция ВТ ЛЖ, выраженность ДД, МР и ишемии миокарда, характер и тяжесть нарушений сердечного ритма, а также сопутствующей патологией. Особое значение имеет выявление факторов, определяющих неблагоприятный прогноз и повышенный риск ВС, в частности, скрытых прогностически значимых аритмий.

К общим мероприятиям относятся ограничение значительных физических нагрузок и запрещение занятий спортом, способных вызывать усугубление гипертрофии миокарда, повышение внутрижелудочкового градиента давления и риска ВС. У больных ГКМП в рамках здорового образа жизни целесообразно проведение аэробных упражнений низкой интенсивности.

Для предупреждения инфекционного эндокардита в ситуациях, связанных с развитием бактериемии, особенно при обструктивных формах ГКМП, рекомендуется антибиотикопрофилактика, аналогичная таковой у больных с пороками сердца.

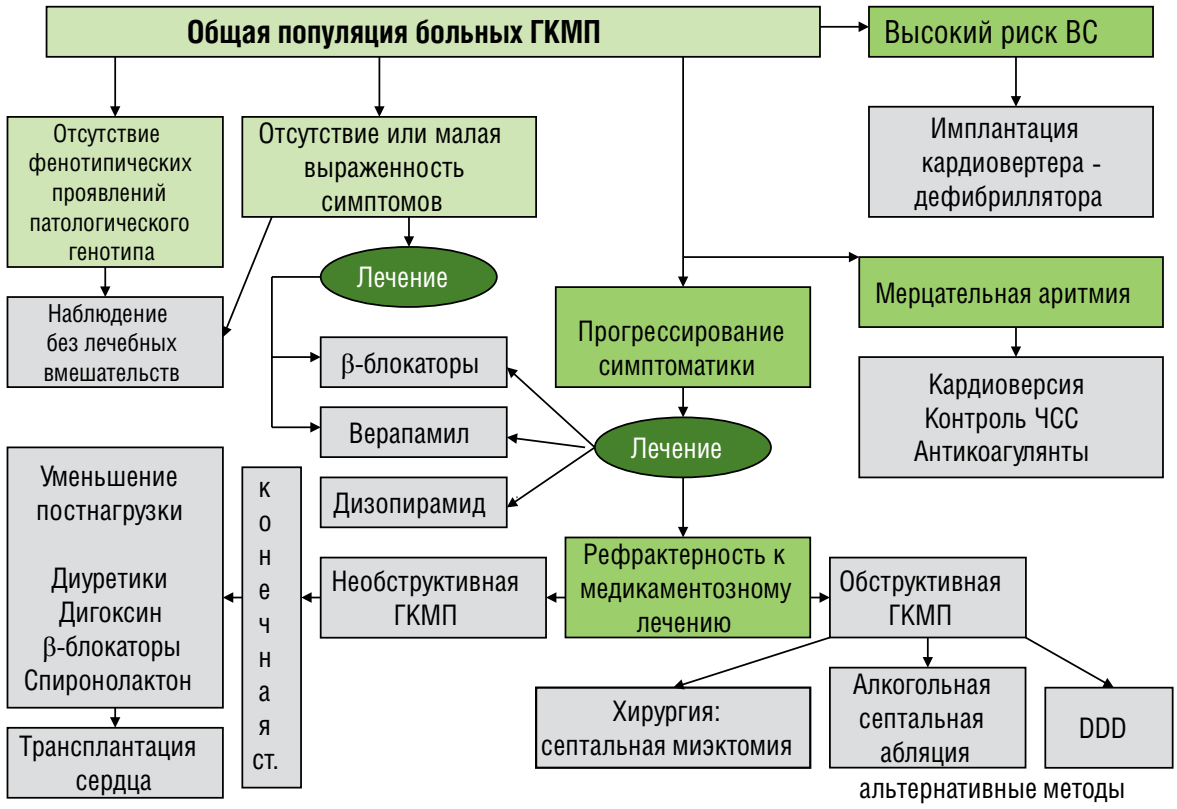
5.1. Бессимптомные пациенты с ГКМП

До настоящего времени окончательно не решен вопрос о необходимости проведения активной медикаментозной терапии наиболее многочисленной группе больных с бессимптомной или малосимптомной формами ГКМП и низкой вероятностью ВС. Противники активной тактики обращают внимание на то, что при благоприятном течении заболевания продолжительность жизни и показатели смертности не отличаются от таковых в общей популяции. Некоторые же авторы указывают, что использование в этой группе пациентов β-адреноблокаторов и антагонистов кальция (верапамил) может способствовать сдерживанию гемодинамических нарушений и клинической симптоматики. При этомникто не оспаривает тот факт, что выжидательная тактика в случаях бессимптомного или малосимптомного течения ГКМП возможна лишь при отсутствии признаков внутрижелудочковой обструкции, обмороков и серьезных нарушений сердечного ритма, отягощенной наследственности и случаев ВС у близких родственников.

• ***Тактика лечения пациентов ГКМП с коморбидными и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертония, диабет, гиперлипидемия, ожирение) строится в соответствии с действующими рекомендациями.***

Следует признать, что лечение ГКМП, генетически обусловленного заболевания, обычно распознаваемого на поздней стадии, пока может быть в большей степени симптоматическим и паллиативным. Тем не менее, основными задачами лечебных мероприятий являются не только профилактика и коррекция основных клинических проявлений заболевания с

Рисунок 2. Лечебная стратегия в зависимости от основных клинических вариантов ГКМП



улучшением «качества» жизни пациентов, но и положительное влияние на прогноз, предупреждение случаев ВС и прогрессирования заболевания.

Современный алгоритм лечения симптоматичных больных ГКМП предполагает максимальное использование возможностей лекарственной терапии, а при ее неэффективности при обструктивной форме заболевания – применение хирургических (септальная миэктомия) или альтернативных интервенционных методов коррекции (чрезкожная транслюминальная алкогольная септальная аблация, DDD-электрокардиостимуляция). К особой категории больных относятся пациенты с ГКМП высокого риска внезапной смерти. Отдельную группу представляют больные с «конечной стадией» болезни.

5.2. Фармакотерапия ГКМП

Основу медикаментозной терапии ГКМП составляют препараты с отрицательным инотропным действием: β-адреноблокаторы (β-АБ), блокаторы кальциевых каналов (верапамил), дизопирамид (ритмилен). Для лечения весьма распространенных при этом заболевании нарушений сердечного ритма используется такжеамиодарон и соталол.

Фармакотерапия ГКМП предполагает достижение оптимальной эффективной, порой максимально возможной, дозы препарата при минимальной вероятности развития побочных эффектов. Лечение любыми лекарственными средствами начинается с минимальных доз и осторожным их титрованием в течение достаточно долгого времени. Длительное динамическое наблюдение может предполагать как замены используемогопрепарата, так и его дозы.

β-адреноблокаторы стали первой и остаются и по сей день наиболее эффективнойгруппой лекарственных средств, применяемых в лечении ГКМП. Они оказывают хороший симптоматический эффект в отношении основных клинических проявлений: одышки и сердцебиения, болевого синдрома, включаястенокардию, не менее чем у половины больных ГКМП, что обусловлено, в основном, способностью этих препаратов уменьшать потребность миокарда в кислороде. Благодаря отрицательному инотропному действию и уменьшению активации симпато-адреналовой системы при физическом и эмоциональном напряжении β-АБ предотвращают возникновение или повышение внутрижелудочкового градиента давления у больных с латентной и лабильной обструкцией, существенно не влияя на величину этого градиента в покое. Показана способность β-АБ положительно влиять на функциональный статус пациентов в условиях курсового и длительного применения. Хотя препараты не оказывают прямого влияния на диастолическое расслабление миокарда, они могут улучшать наполнение ЛЖ косвенно – за счет уменьшения частоты сердечных сокращений и предупреждения ишемии сердечной мышцы. Эффект β-адреноблокаторов на прогноз у больных ГКМП до сих пор остается неопределенным. Ранее считалось, что их применение в высоких дозах способно уменьшить риск ВС. Так, в одном из исследований было показано, что использование высоких доз пропранолола приводит к снижению смертности у больных ГКМП детского возраста. Однако другие авторы подчеркивают, что вызываемое β-АБ симптоматическое улучшение не сопровождается регрессией гипертрофии ЛЖ и улучшением выживаемости больных.

Эффект в отношении купирования и предупреждения желудочковых и суправентрикулярных аритмий и ВС не доказан, однако, ряд специалистов все же считает целесообразным их профилактическое назначение больным ГКМП высокого риска, включая пациентов молодого возраста с отягощенными случаями ВС в семейном анамнезе.

Предпочтение отдается β-АБ без внутренней симпатомиметической активности. Наибольший опыт был накоплен по применению пропранолола(обзидан, анаприлин). Его назначали, начиная с 20 мг 3–4 раза в день, с постепенным увеличением дозы под контролем пульса и артериального давления (АД) до максимально переносимой, в большинстве случаев 120–240 мг/сут. Следует стремиться к применению возможно более высоких доз препарата, т.к. отсутствие эффекта терапии β-АБ, вероятно, связано с недостаточной дозировкой. При этом нельзя забывать о том, что повышение дозировок существенно увеличивает риск побочных эффектов. Дозу β-АБ титруют до достижения ЧСС 55-65 в минуту. У взрослых и пожилых больных рекомендуется избегать использования высоких доз в связи с частым развитием выраженной брадикардии, усугубления нарушений центральной гемодинамики и клинической симптоматики. Кроме того, следует помнить о других известных побочных эффектах β-АБ: нарушение проводимости, вплоть до полной поперечной блокады, бронхоспазм, вазоконстрикция периферических сосудов, нарушение толерантности к глюкозе, эректильная дисфункция и другие.

В настоящее время в связи с большей комплаентностью больных широко изучается возможность эффективного применения нового поколения кардиоселективных β-АБ пролонгированного действия, в частности, атенолола, конкора и других. При этом существует точка зрения, что кардиоселективные β-адреноблокаторы у больных ГКМП не имеют преимуществ перед неселективными, так как в больших дозах, к применению которых следует стремиться, селективность практически утрачивается.

В случае невозможности достижения оптимального эффекта или развития побочных эффектов от приема β-АБ принято альтернативное назначение антагонистов кальция (верапамил, дилтиазем). Также существует мнение, что при недостаточной эффективности монотерапии β-АБ целесообразно подключение к ним дизопирамида.

Рекомендуемый к применению у больных ГКМП с тяжелыми суправентрикулярными и желудочковыми аритмиями соталол сочетает в себе свойства неселективных β-АБ и антиаритмических средств III класса (амиодароноподобный эффект), обладает способностью увеличивать продолжительность рефрактерного периода предсердий, проводящей системы и желудочков сердца. У препарата отсутствуют характерные для амиодарона свойства органной токсичности. Однако терапия соталолом предполагает тщательный контроль ЭКГ (продолжительность интервала QT<500 мс, QTc<550 мс). Признаки венозного застоя в легких, включая ночные приступы сердечной астмы, при ГКМП не являются редкостью и в большинстве случаев обусловлены ДД ЛЖ. Таким больным показано лечение β-АБ или антагонистами кальция в сочетании с осторожным применением салуретиков.

Применение **блокаторов медленных кальциевых каналов** при ГКМП основано на снижении уровня свободного кальция в кардиомиоцитах и нивелировании асинхронии их сокращения, улучшении расслабления миокарда и снижении его со-

кратимости, снижении уровня обструкции ВТ ЛЖ, увеличении толерантности к физическим нагрузкам, подавлении процессов гипертрофии миокарда. Среди блокаторов кальциевых каналов препаратом выбора, благодаря наибольшей выраженности отрицательного инотропного действия и наиболее оптимального профиля фармакологических свойств, является **верапамил** (изоптин, финоптин).

Он обеспечивает симптоматический эффект у 65–80% больных, включая случаи рефрактерности к лечению β-АБ, что обусловлено способностью препарата уменьшать ишемию миокарда, в т.ч. безболевую, и улучшать его диастолическое расслабление и податливость ЛЖ. Это свойство верапамила обеспечивает повышение толерантности больных к физической нагрузке и снижение субаортального градиента давления в покое при меньшей по сравнению с β-АБ способности к уменьшению внутрижелудочковой обструкции при физическом и эмоциональном напряжении.

Применение **верапамила** может сопровождаться снижением системного сосудистого сопротивления в связи с периферическим вазодилатирующим эффектом препарата. У отдельных больных с базальной и внутрижелудочковой обструкцией в сочетании с повышенным КДД в ЛЖ и склонностью к системной артериальной гипотензии при уменьшении постнагрузки внутрижелудочковый градиент давления может резко возрастать. Это способно приводить к развитию отека легких, кардиогенного шока и даже ВС. Подобные грозные осложнения фармакотерапии верапамилом описаны также у больных необструктивной ГКМП с высоким давлением в ЛП, у которых они обусловлены отрицательным его инотропным действием. Риск развития таких грозных осложнений возрастает как при быстром повышении дозы перорального препарата, так и необоснованно агрессивном внутривенном введении верапамила. Вероятность развития побочных эффектов верапамила невелика у больных без признаков выраженной ХСН и умеренной обструкцией.

Назначение препарата следует начинать в условиях стационара с малых доз – 20–40 мг 3 раза в день с постепенным их повышением при хорошей переносимости до снижения частоты сердечных сокращений в покое до 55–65 в минуту. Клинический эффект наступает обычно при приеме не менее 160-240 мг препарата в сутки, а более удобны в условиях длительного применения пролонгированные формы (изоптин-ретард, верогалид-ретард).

Место дилтиазема в лечении ГКМП окончательно не определено. При проведении острых проб наблюдалось улучшение расслабления ЛЖ и уменьшение ДД. Имеются данные, что в средней дозе 180 мг/сут за 3 приема он оказывает столь же выраженное, как 240 мг верапамила, благотворное влияние на диастолическое наполнение ЛЖ и одинаковый симптоматический эффект, однако, в меньшей степени улучшает физическую работоспособность больных.

Согласно результатам собственных исследований, длительная терапия атенололом(50-150 мг в сутки), бисопрололом (5-10 мг), верапамилом (240-480 мг) и соталолом (160-320 мг в сутки) в равной степени приводит к уменьшению клинических симптомов, улучшению перфузии миокарда, повышению толерантности к физическим нагрузкам и «качества жизни» не менее чем у половины больных ГКМП. Снижение глобальных показателей ВРС при применении атенолола, соталола и верапамила не свидетельствует об ухудшении клинико-гемодинамического состояния больных ГКМП. Улучшению клинико-гемодинамического статуса пациентов с ГКМП на фоне терапии бисопрололом и верапамилом соответствовало снижение уровней предсердного и мозгового натрийуретических пептидов в плазме крови. При этом исходно у большинства (90%) обследованных больных ГКМП выявлено повышенное содержание Nt-proANP и Nt-proBNP в плазме крови, которое ассоциируется с выраженностью гипертрофии миокарда ЛЖ и ДД, тяжестью гемодинамических и функциональных нарушений.

Периферических вазодилататоров, включая нитраты, и сердечных гликозидов следует избегать из-за опасности ухудшения диастолического наполнения ЛЖ и резкого снижения сердечного выброса, вплоть до развития синкопе и внезапной смерти.

Следует отметить, что β-АБ (за исключением соталола) и антагонисты кальция обладают слабой антиаритмической активностью, в то время как частота опасных желудочковых и суправентрикулярных аритмий у больных ГКМП чрезвычайно велика. Поэтому актуально применение у этой категории больных антиаритмических препаратов, в ряду которых наиболее популярным и рекомендуемым ведущими специалистами является **дизопирамид.**

Дизопирамид (ритмилен), относящийся к антиаритмикам IA класса, обладает выраженным отрицательным инотропным и М-холинолитическим эффектом, у больных ГКМП способен снижать уровень обструкции выходного тракта ЛЖ, положительно влиять на структуру диастолы. Механизм действия препарата связан не только с блокадой натриевых каналов, но и со снижением концентрации внутриклеточного кальция. Эффективность длительного лечения дизопирамидом показана в отношении больных ГКМП с обструкцией оттока из ЛЖ. Снижение выраженности обструкции ВТ ЛЖ и ДД сопровождается улучшением клинико-функционального состояния пациентов. Препарат выгодно использовать у больных ГКМП с желудочковыми аритмиями. Часто дизопирамид комбинируется с β-АБ с целью адекватного урежения ЧСС, особенно при физической нагрузке. Влияние терапии дизапирамидом на прогноз заболевания не определено.

Начальная суточная доза, обычно разделенная на два прие-

Таблица 3. Рекомендуемые схемы лечения больных ГКМП β-АБ и антагонистами кальция

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
- пропранолол	60-80 мг/сутки	240-320 мг/сутки
- метопролол	12,5-25 мг/сутки	50-100 мг/сутки
- атенолол	25-50 мг/сутки	150-200 мг/сутки
- бисопролол	1,25-2,5 мг/сутки	5-20 мг/сутки
- верапамил	60-120 мг/сутки	240-480 мг/сутки
- пролонгированные формы верапамила	120 мг/сутки	240-480 мг/сутки
- дилтиазем	60-120 мг/сутки	180-240 мг/сутки

ма, составляет 400-600 мг с постепенным увеличением до 800 мг. При этом, как и в случае назначения соталола, необходимо контролировать продолжительность интервала QT по ЭКГ.

Следует отметить, что применение дизопирамида при ГКМП требует соблюдения особой осторожности в связи с возможностью развития свойственного этому классу препаратов проаритмического эффекта, особенно у больных с нарушением функции почек. При назначении препарата могут возникать и другие осложнения, связанные с его М–холино-блокирующим эффектом: сухость во рту, запор, задержка мочи. В настоящее время предпринимаются попытки применения при обструктивной ГКМП другого антиаритмика IA класса – цибензолина, не обладающего М-холинолитическими свойствами.

Достаточно эффективным средством лечения и профилактики как желудочковых, так и суправентрикулярных аритмий при ГКМП является **амиодарон** (кордарон), который наряду с антиаритмической активностью, по-видимому, несколько уменьшает гиперконтрактильность и ишемию миокарда. Более того, по мнению W. McKennaetal., показана его способность предотвращать у таких больных жизнеугрожающие аритмии, лежащие в основе ВС. Однако в других исследованиях подобных доказательств не было получено.

Лечение амиодароном начинают с насыщающих доз (600–1200 мг/сут) в течение 3–7 дней с постепенным, по мере уменьшения частоты сердечных сокращений, снижением до поддерживающей (желательно 200 мг/сут и менее).К сожалению, применение амиодарона, особенно у молодых пациентов, сдерживается его высокой органной токсичностью. Учитывая отложение препарата в тканях с возможным нарушением функции щитовидной железы, развитием пневмофиброза, поражения роговицы, кожи и печени, при его длительном (более 10–12 месяцев) приеме необходим регулярный контроль состояния этих «уязвимых» органов с целью раннего выявления возможных осложнений фармакотерапии.

Таким образом:

1. Бета-адреноблокаторы (β-АБ) рекомендуются для симптоматического лечения (стенокардия, кардиалгия, одышка) взрослым больным с обструктивной и необструктивной формами ГКМП, однако, их с осторожностью следует применять при синусовой брадикардии и тяжелых нарушениях проводимости.

2. У больных ГКМП при недостаточной эффективности лечения β-АБ в низких дозах (стенокардия, кардиалгия, одышка) показано увеличение их дозы до максимально возможной по достижении ЧСС в покое 60-65 уд/мин.

3. Терапия верапамилом (начиная с низких доз с титрованием до 480 мг/сутки) у больных обструктивной и необструктивной ГКМП показана при неэффективности или наличии противопоказаний к назначению β-АБ. Верапамил следует использовать с осторожностью у пациентов с высоким уровнем обструкции, брадикардией и прогрессирующей СН.

4. В случае отсутствия значимого симптоматического эффекта монотерапии β-АБ или верапамилом (в отношении болевого синдрома, одышки) целесообразно их комбинированное назначение с дизопирамидом.

5. У больных необструктивной ГКМП при сохранении одышки на фоне лечения β-АБ или верапамилом и/или их комбинаций полезно подключение оральных диуретиков.

6. β-АБ могут быть эффективны у больных ГКМП детского и подросткового возраста, при этом необходимо оценивать возможность развития побочных эффектов (депрессия, слабость и др.).

7. У больных обструктивной ГКМП при сохранении признаков застоя на фоне лечения β-АБ или верапамилом и/или их комбинаций полезно осторожное применение оральных диуретиков.

8. У пациентов с ГКМП полезность применения ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензинаII (сартаны) не доказана, назначение у больных с обструкцией ВТ ЛЖ должно быть крайне осторожным. При этом при необструктивной ГКМП и при сочетании с артериальной гипертонией их назначение может быть оправданным.

9. У больных ГКМП, у которых лечение верапамилом противопоказано или плохо переносится, может быть использованвандилтиазем.

10. У больных обструктивной ГКМП потенциально опасно применение нифедипина и других антагонистов кальция дигидропиридинового ряда. Верапамил потенциально опасен у больных обструктивной ГКМП в случаях наличия системной гипотензии и выраженной одышки в покое. Применение сердечных гликозидов признается потенциально опасным у больных ГКМП с устойчивым синусовым ритмом (без МА). Монотерапия дизопирамидом (без комбинирования с β-АБ или верапамилом) может быть потенциально опасной у больных ГКМП и фибрилляцией предсердий в связи с возможным повышением атрио-вентрикулярной проводимости и увеличением частоты сокращений желудочков при пароксизме МА. Допамин, допутамин, норадреналин и другие внутривенные агенты с положительным инотропным эффектом потенциально вредны в ситуациях развития острой гипотонии у больных обструктивной ГКМП.

5.3. Лечение больных ГКМП с сопутствующей ИБС

Распространенность сочетания ГКМП и ИБС у больных старше 60 лет может достигать 50-75%.При обструктивной форме заболевания крайне ограничено или даже противопоказано применение препаратов, обладающих периферическими вазодилатирующими свойствами: нитраты, ингибиторы АПФ, дигидропиридины. Эти ограничения требуют проведения своевременнойкоронароангиографии и реваскуляризации. Тактика лечебных мероприятий при необструктивной ГКМП и сопутствующей ИБС не отличается от стандартной (β-АБ, антагонисты кальциевых каналов, антиагреганты, статины, ингибиторы АПФ) и при наличии показаний также предусматривает проведение ТБКА со стентированием или аортокоронарное шунтирование.

5.4. Лечение больных ГКМП с фибрилляцией предсердий

Различные **суправентрикулярные тахиаритмии**, главным образом, **мерцание** и **трепетание предсердий**, отмечаются у 10–30% больных ГКМП и обусловливаютусугубление нарушений кардиогемодинамики, опасность возникновения тромбоэмболий, а также повышенный риск развития фибрилляции желудочков в связи с частой сопутствующей дисфункцией атриовентрикулярного соединения и наличием добавочных проводящих путей между предсердиями и желудочками. Вследствие этого у больных ГКМП пароксизмальные суправентрикулярные аритмии относят к категории потенциально фатальных.

Скорейшее восстановление синусового ритма и предупреждение повторных пароксизмов фибрилляции предсердий при ГКМП приобретает особенно важное значение. Для купирования пароксизмов МА, кроме антиаритмических препаратов IA группы и амиодарона, используют β-АБ, верапамил и дигоксин, при неэффективности которых прибегают к электроимпульсной терапии. При постоянной форме МА для контроля частоты сокращений желудочков применяют β-АБ или верапамил в сочетании с дигоксином. Это единственный случай, когда больным обструктивной ГКМП можно назначать сердечные гликозиды, не опасаясь существенного повышения внутрижелудочкового градиента давления в ВТ ЛЖ.

Поскольку МА у больных ГКМП связана с высоким риском системных тромбоэмболий, в т.ч. инсульта, сразу после ее развития необходимоначинать терапию антикоагулянтами, которые при постоянной форме мерцания предсердий принимают неопределенно долго.

1. Больным ГКМП, осложненной пароксизмальной, непрерывно рецидивирующей и постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП), показана антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К (варфарин с контролем МНО от 2.0 до 3.0 единиц). Возможно применение с целью антикоагуляции и снижения риска тромбоэмболических осложнений прямых ингибиторов тромбина, однако, их эффективность у больных ГКМП не определена.

2. Для контроля частоты желудочковых сокращений у больных ГКМП с ФП требуется применение высоких доз бета-адреноблокаторов, верапамила, дилтиазема.

3. Применение дизопирамида (в комбинации с препаратами, контролирующими частоту желудочковых сокращений) или амиодарона в качестве антиаритмических агентов целесообразноу больных ГКМП, осложненной ФП.

4. Проведение радиочастотной абляции может оказаться эффективной у больных ГКМП с ФП в случаях тяжелой устойчивой к традиционному лечению симптоматики и невозможности использования антиаритмических препаратов.

5. Проведение процедуры закрытия ушка левого предсердия изолированно или в комбинации с операцией септальноймиэктомии целесообразно у больных ГКМП с ФП.

6. Соталол, дофетилид и дронедарон могут рассматриваться в качестве альтернативных антиаритмических агентов в лечении больных ГКМП, особенно в случае имплантации ИКД, хотя клинический опыт их применения ограничен.

5.5. ГКМП с систолической дисфункцией миокарда левого желудочка

В далеко зашедшей стадии патологического процесса, преимущественно при необструктивной форме ГКМП, развивается прогрессирующая систолическая дисфункция и тяжелая сердечная недостаточность (СН), ассоциированная с ремоделированием ЛЖ (утончением его стенок и дилатацией полости). Такая эволюция заболевания наблюдается у 2-5% больных ГКМП и характеризует конечную («дилатационную») стадию особого, тяжело и ускоренно протекающего процесса, не зависящего от возраста пациента и давности манифестации болезни. Клиническими особенностями этой стадии являются выраженная, нередко рефрактерная застойная СН и исключительно плохой прогноз. Эти пациенты являются потенциальными кандидатами для проведения трансплантации сердца.

1. Тактика лечения больных необструктивной ГКМП с систолической дисфункцией и фракцией выброса ЛЖ ≤ 50% базируется на принципах доказательной фармакотерапии для взрослых пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной насосной функцией и включает применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторов и других средств (по показаниям).

2. Потенциальный вклад в развитии систолической дисфункции у пациентов с ГКМП связан с влиянием других сопутствующих причин (в частности, ИБС).

3. Показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) могут быть расширены у больных с необструктивной ГКМП с СН III-IV ФК и фракцией выброса ЛЖ ≤ 50%, получающих максимально возможное медикаментозное лечение.

4. У пациентов с ГКМП и систолической дисфункцией ЛЖ целесообразно пересмотреть вопрос об использовании препаратов с отрицательным инотропным эффектом (верапамил, дилтиазем, дизопирамид) с возможной их отменой.

5.5.1. Отбор кандидатов для проведения трансплантации сердца

1. Пациенты с необструктивной ГКМП и тяжелой СН («конечная стадия»), фракцией выброса ЛЖ ≤ 50% (или иногда с сохраненной ФВ), не отвечающие на другие лечебные вмешательства, должны рассматриваться как потенциальные кандидаты для проведения трансплантации сердца.

2. В отношении детей с ГКМП, имеющих выраженную симптоматику и тяжелые нарушения гемодинамики по рестрик-

тивному типу, не реагирующих на другие лечебные мероприятия или не рассматривающихся в качестве кандидатов для других вмешательств, должен быть решен вопрос о возможности проведения трансплантации сердца.

3. Трансплантация сердца не показана больным ГКМП с мягкой симптоматикой независимо от возраста пациента.

5.6. Профилактика внезапной сердечной смерти больных ГКМП

Установление высокого риска ВС определяет необходимость особой, более активной врачебной тактики в отношении этой категории пациентов (уточнение лекарственной терапии, использование альтернативных лечебных и профилактических методов). К настоящему времени нет достаточной доказательной базы, которая свидетельствовала бы о положительном влиянии на прогноз β-АБ, верапамила, антиаритмиков IA класса у больных высокого риска ВС. Убедительных обоснований роли медикаментозной терапии как средства профилактики ВС при ГКМП нет.

Наиболее адекватным лечебным мероприятием у данной категории больных является имплантация дефибриллятора-кардиовертера с целью первичной или вторичной профилактики жизнеугрожающих аритмий и, в конечном счете, улучшения прогноза. Результаты двух исследований, базировавшихся на данных международного мультицентрового регистра больных ГКМП высокого риска ВС (остановка сердца в анамнезе и/или устойчивая ЖТ), демонстрируют снижение ежегодной смертности благодаря проведению своевременной имплантации дефибриллятора-кардиовертера с 10 до 4%.

5.6.1. Отбор больных для имплантации ИКД

1. Решение вопроса об имплантации ИКД у больных ГКМП предполагает обязательную индивидуальную оценку клинической ситуации,подробную дискуссию с пациентом на предмет необходимости, возможности, преимуществ и риска лечебного метода и подписание соответствующего информированного согласия.

2. Имплантация ИКД рекомендуется больным ГКМП с документированными ранее эпизодами остановки сердца, фибрилляции желудочков, гемодинамически значимой ЖТ.

3. Использование ИКД целесообразно рекомендовать больным ГКМП с:

- указанием на ВС одного или более родственников первой степени родства, предположительно вызванной ГКМП;
- максимальной толщиной стенки ЛЖ ≥ 30 мм;
- указанием на один или несколько эпизодов необъяснимой потери сознания.

4. ИКД целесообразно имплантировать некоторым больным ГКМП с неустойчивой ЖТ (в частности, моложе 30 лет) при наличии других факторов ВС и их модификаторов.

5. ИКД целесообразно имплантировать некоторым больным ГКМП с неадекватной реакцией АД в ходе нагрузочного теста при наличии других факторов ВС и их модификаторов.

6. Имплантация ИКД целесообразна у детей с ГКМП высокого риска ВС в связи с наличием необъяснимых синкопальных состояний, массивной гипертрофии миокарда или семейной историей ВС после того как оценена высокая сложность длительного использования данного устройства.

7. Полезность имплантации ИКД является неопределенной у больных ГКМП с редкими пароксизмами неустойчивой ЖТ при отсутствии каких-либо других факторов риска ВС.

8. Полезность имплантации ИКД является неопределенной у больных ГКМП снеадекватной реакцией АД в ходе нагрузочного теста при отсутствии каких-либо других факторов риска ВС, особенно при наличии выраженной обструкции ВТ ЛЖ.

9. Имплантация ИКД как рутинная стратегия не показана у пациентов ГКМП без подтверждения повышенного риска ВС, у генотип-позитивных пациентов при отсутствии клинических проявлений, у пациентов ГКМП, занимающихся физическими упражнениями.

5.6.2. Выбор устройства

1. У молодых пациентов с ГКМП в случае принятия решения об имплантации ИКД предпочтительным является выбор однокамерного устройства без необходимости проведения предсердной и желудочковой стимуляции.

2. У больных ГКМП с синусовой брадикардией и/или пароксизмальной МА, нуждающихся в имплантации ИКД, предпочтительно использовать двухкамерный ЭКС.

3. Пожилым больным ГКМП (обычно > 65 лет), имеющим градиент давления в ВТ ЛЖ >50 мм рт.ст. в покое и выраженную симптоматику СН, целесообразно использование двухкамерного устройства.

У значительного числа больных ГКМП традиционная фармакотерапия не позволяет эффективно контролировать симптоматику заболевания, а низкое «качество» жизни не устраивает пациентов. В таких случаях приходится решать вопрос о возможности использования иных, немедикаментозных лечебных подходов. При этом дальнейшая тактика определяется отдельно у больных с обструктивной и необструктивной формами ГКМП.

5.7. Интервенционные методы лечения ГКМП

Интервенционное лечение при ГКМП (септальная миэктомия, ЧТАСА) должно проводиться только опытными операторами в условиях специализированных клиник, имеющих достаточный опыт в проведении таких вмешательств, в рамках всеобъемлющих клинических программ и только у пациентов с тяжелой и рефрактерной к фармакотерапии симптоматикой и обструкцией ВТ ЛЖ.

Опытным оператором считается специалист с совокупным самостоятельным опытом выполнения не менее 20 операций или индивидуальный участник специальных программ по ГКМП с совокупным объемом более 50 процедур.

Показания к проведению:

Клинические. Тяжелая одышка, стенокардия III-IV функционального класса и/или наличие других тяжелых симптомов (обмороки, предобморочные состояния), существенно ограничивающие повседневную активность и «качество жизни», несмотря на оптимальную медикаментозную терапию

Гемодинамические. Динамический градиент давления ВТ ЛЖ в покое и в условиях физиологической провокации более 50 мм рт.ст., ассоциированный с септальной гипертрофией и передне-систолическим движением створки митрального клапана

Анатомические. Толщина МЖП, достаточная для безопасного и эффективного выполнения операции или процедуры (по мнению оператора).

5.7.1. Хирургическое лечение больных ГКМП

Согласно современным представлениям, при отсутствии клинического эффекта от активной медикаментозной терапии симптоматичным больным ГКМП тяжелого течения, III-IV функционального класса (NYHA) с выраженной асимметричной гипертрофией МЖП и субаортальным градиентом давления в покое, равным 50 мм рт.ст. и более в покое или при провокационных воздействиях, показано хирургическое лечение. В некоторых центрах она проводится также в случаях значительной латентной обструкции. В целом потенциальными кандидатами для проведения оперативного лечения являются не менее 5% из числа всех больных ГКМП. Операция при обструктивной ГКМП предполагает уменьшение обструкции ВТ, коррекцию клапанных нарушений и сопутствующее улучшение ДФ ЛЖ.

Классическая методика – чрезаортальная септальная миэктомия, предложенная A.G.Morrow, предполагает иссечение небольшого участка ткани в основании МЖП. Операция обеспечивает хороший симптоматический эффект с полным устранением или значительным уменьшением внутрижелудочкового градиента давления у 95% больных и значительным снижением КДД в ЛЖ большинства больных, в связи с чем целесообразным признано интраоперационное измерение соответствующих параметров. В ряде случаев при наличии дополнительных показаний (патология клапанного и подклапанного аппарата) для уменьшения выраженности обструкции и митральной регургитации одномоментно выполняется операция вальвулопластики или протезирования митрального клапана низкопрофильным протезом.

Эффективность операции миэктомии может быть повышена при ее сочетании с мобилизацией и частичным иссечением папиллярных мышц, ответственных за передне-систолическое движение створок митрального клапана. В случаях сочетания обструктивной ГКМП с выраженным атеросклеротическим поражением коронарных артерий и наличием «мышечных мостиков» объём операции может быть расширен в соответствие с показаниями.

Целесообразно консультирование в центрах, специализирующихся на проведении операций септальной миэктомии, для соответствующего показаниям отбора больных ГКМП с тяжелой рефрактерной к медикаментозному лечению симптоматикой и обструкцией ВТ ЛЖ.

Для большинства больных ГКМП с тяжелой рефрактерной к медикаментозному лечению симптоматикой и обструкцией ВТ ЛЖ предпочтительно проведение хирургической септальной миэктомии в условиях специализированного центра.

Проведение септальной миэктомии в условиях специализированной клиники целесообразно у детей с тяжелой симптоматикой ГКМП и выраженной (≥ 50 мм рт.ст.) обструкцией ВТ ЛЖ при недостаточной эффективности стандартной медикаментозной терапии.

Когда операция противопоказана или риск ее проведения высок из-за наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого возраста, у соответствующих показаниям больных ГКМП с выраженной обструкцией ВТ ЛЖ и тяжелой симптоматикой (III-IV Ф.К. NYHA), рефрактерной к медикаментозному лечению, может быть рекомендовано проведение ЧТАСА в условиях специализированного центра.

Хирургическая летальность в настоящее время значительно снизилась и составляет около 1-2%, что сопоставимо с ежегодной летальностью при медикаментозной терапии (2–4%).

Непосредственно связанные с операцией осложнения включают развитие блокады левой ножки пучка Гиса или ее передне-верхней ветви в связи с их пересечением (50-80%), полной АВ-блокады чаще преходящего характера (5-10%), перфорацию МЖП, повреждение правой коронарной створки аортального клапана с развитием его недостаточности (10%), требующей в отдельных случаях протезирования клапана. Основными причинами смерти прооперированных больных являются МА и спровоцированный инфаркт миокарда, прогрессирующая СН и тромбоэмболические осложнения.

Хотя в большинстве более ранних исследований не удавалось обнаружить существенного влияния хирургического лечения ГКМП на прогноз,C.Seileretal. показали улучшение 10-летней выживаемости оперированных больных до 84% по сравнению с 67% в группе, лечившихся медикаментозно. Согласно результатам ретроспективного анализа исходов оперативного лечения ГКМП в клинике Мейо (1337 пациентов), 5-летняя выживаемость больных составила 91%, 10-летняя – 83%. Имеются сообщения о 40-летнем наблюдении после проведенной септальной миэктомии. Улучшить отдаленные результаты операции позволяет последующая длительная терапия верапамилом, как обеспечивающая улучшение диастолической функции ЛЖ, что не всегда достигается при хирургическом лечении. В настоящее время разработаны и успешно применяются методики, отличные от классической трансаортальной септальной миэктомии.

Таким образом, оперативная коррекция обструктивной ГКМП, проведенная в условиях центров, обладающих достаточным опытом хирургического лечения заболевания, признается эффективным и безопасным методом лечения. Септальнаямиэктомия считается на сегодняшний день «золотым стандартом» лечения больныхГКМП с выраженной симптоматикой и обструкцией выходного тракта ЛЖ, резистентных к фармакотерапии.

5.7.2. Чрезкожная транслюминальная алкогольная септальная абляция в лечении обструктивной ГКМП

Методика предполагает инфузию через баллонный катетер в перфорантную септальную ветвь 1-3 мл 96% спирта, вследствие чего возникает инфаркт гипертрофированного базального отдела МЖП и зоны ее контакта с передней створкой МК, захватывающий от 3 до 10% массы миокарда ЛЖ (до 20% массы МЖП). Это приводит к значимому уменьшению выраженности обструкции выходного тракта и митральной недостаточности в силу спровоцированного ремоделирования ЛЖ и регрессии гипертрофии, что сопровождается улучшением объективной и субъективной симптоматики заболевания.

У больных ГКМП с тяжелой рефрактерной к медикаментозному лечению симптоматикой и обструкцией ВТ ЛЖ ЧТАСА рассматривается в качестве альтернативы хирургическому лечению, когда после обсуждения пациент сам выражает предпочтениев отношении этой процедуры

Возможность использования ЧТАСА при ГКМП рассматривается в случаях бесперспективности медикаментозного лечения и невозможности проведения операции или пейсмейкерной терапии у больных среднего и пожилого возраста с уровнем обструкции в покое более 50 мм рт.ст. при СН II-IV ФК (NYHA), включая пациентов с рецидивирующими синкопальными состояниями, неадекватной реакцией АД в условиях нагрузки и пароксизмами МА. У лиц молодого возраста подобная процедура не проводится. ЧТАСА может проводиться у больных как с субаортальной, так и среднежелудочковой обструкцией, у пациентов послегемодинамически неуспешной септальной миэктомии или кардиостимулирующей терапии в режиме DDD. У пациентов с обструктивной ГКМП и сопутствующим коронарным атеросклерозом (ИБС), требующих реваскуляризации, обычно рекомендуется проведение септальной миэктомии и АКШ. В случае гемодинамически значимого однососудистого поражения коронарного русла может быть предложено проведение ЧТАСА с ангиопластикой и стентированием соответствующего коронарного сосуда.

Эффективность ЧТАСА у больных ГКМП с выраженной (более 30 мм) гипертрофией МЖП представляется неопределенной, поэтому в таких случаях следует воздерживаться от ее проведения.

Хирургическое лечение и ЧТАСА не показаны у взрослых бессимптомных пациентов с ГКМП и больных с контролируемой медикаментозной терапией симптоматикой и нормальной толерантностью к физическим нагрузкам.

Операция протезирования митрального клапана для уменьшения обструкции ВТ ЛЖу больных ГКМП не показана, когда принимается решение о проведении септальной миэктомии или ЧТАСА.

ЧТАСА противопоказана у больных ГКМП с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, требующей проведения хирургической коррекции (аортокоронарное шунтирование при ИБС, реконструкция при отрыве хорд митрального клапана), когда септальная миэктомия может быть частью большой операции.

ЧТАСА не показана молодым пациентам (возраст ≤ 21 года) и не рекомендована взрослым больным в возрасте до 40 лет. В данной категории пациентов предпочтительно проведение хирургического лечения (септальная миэктомия).

Необходимым условием для проведения ЧТАСА является использование контрастной ЭхоКГ, позволяющей дифференцировать зоны миокарда, ответственные за формирование обструкции (максимальный градиент давления, зона контакта со створкой МК), что важно для окончательного решения о проведении ЧТАСА. Использование контрастной ЭхоКГ дает возможность избежать развития обширного инфаркта МЖП и целевого (>50%) снижения степени обструкции ВТ ЛЖ. ЭхоКГ позволяет не только контролировать гемодинамический эффект вмешательства, но и, в известной степени, избежать возможных осложнений, связанных с развитием острого инфаркта миокарда (полная поперечная блокада, изолированная блокада ножек пучка Гиса, желудочковые и наджелудочковые аритмии, ятрогенный разрыв МЖП, разрыв папиллярных мышц). У 5% пациентов на госпитальном этапе после ЧТАСА регистрируются эпизоды устойчивой ЖТ. Опасным осложнением процедуры ЧТАСА может быть рефлюкс этанола в переднюю межжелудочковую артерию, ее транзиторная окклюзия и ишемия передне-боковой стенки ЛЖ. Для предотвращения этого осложнения используется специально разработанный для процедуры короткий баллонный катетер.

Непосредственным и сохраняющимся в дальнейшем эффектом успешной процедуры ЧТАСА является существенное (>50%) уменьшение степени обструкции и МР, регрессия гипертрофии и улучшение диастолической функции ЛЖ у 90% больных. Так, в работе SeggewissH. с соавт. документировано достоверное (в ср. с 72 до 20 мм рт. ст.) снижение градиента давления в ВТ ЛЖ после проведения процедуры, стойкое и даже прогрессирующее в ходе наблюдения, что сопровождалось выраженным улучшением течения заболевания. Целый ряд других исследований демонстрируют улучшение клинического статуса (ФК СН и стенокардии) и «качества жизни»в течение 5 лет после проведенного лечения. Согласно ретроспективному анализу результатов ЧТАСА (629 больных ГКМП) 1-, 5- и 8-летняя выживаемость составила 97, 92 и 89%, соответственно, при этом средний ФК СН (NYHA) к пятому году наблюдения снизился в среднем с 2.8 до 1.2, p<0.001.

К настоящему времени не доказано положительное влияние ЧТАСА на прогноз, а операционная смертность (1-2%) не отличается от таковой при проведении операции септальной миэктомии.

Рандомизированных сравнительных исследований хирургического и интервенционных методов лечения больных ГКМП нет. При выборе того или иного подхода необходимо тщательно оценить пользу и риск каждого из них. Так пожилым пациентам высокого риска хирургического вмешательства может быть предложено проведение ЧТАСА, в то время как молодым (< 40 лет) при наличии показаний – септальная миэктомия. Результаты метааналитических исследований демонстрируют сравнимое влияние хирургического лечения и ЧТАСА на гемодинамику, статус и отдаленные результаты у больных обструктивной ГКМП.

К преимуществам ЧТАСА относятся: отсутствие необходимости в проведении искусственного кровообращения и связанных с этим осложнений, более короткое пребывание в стационаре и меньшая экономическая затратность метода. К недостаткам следует отнести технические сложности, связанные с поисками катетеризацией септальной ветви и возможность повреждения левой коронарной артерии, сложности в прогнозировании размера вызываемого некроза миокарда, а также высокая вероятность развития полной поперечной блокады и аритмогенных осложнений в результате проведения процедуры. Так, имеются данные о том, что у от 3% до 10% больных ГКМП после ЧТАСА регистрируются эпизоды устойчивой ЖТ, а также фибрилляции предсердий. После септальноймиэктомии эти аритмические события встречаются реже (0.2% в год против 0.9%).

В связи с частым (10-20%) развитием полной блокады сердца, предполагающей имплантации постоянного ЭКС, явилось предпосылкой к созданию новых модификаций к проведению септальной абляции. Во избежание прямого влияния этанола на проводящую систему сердца предложено альтернативное использование в качестве окклюзирующегоагента специальных спиралей, аналогичных используемым для лечения врожденных сосудистых патологий, аневризм и тяжелых рецидивирующих кровотечений. При этом очевидна необходимость проведения крупных рандомизированных проектов для подтверждения эффективности и безопасности методов септальной абляции.

5.7.3. Двухкамерная электрокардиостимуляция в лечении больных обструктивной ГКМП

Определенный интерес вызывает изучение возможности использования в качестве альтернативы хирургическому лечению больных тяжелой обструктивной ГКМП последовательной двухкамерной электрокардиостимуляции с укороченной атриовентрикулярной задержкой.

Смысл метода состоит в изменении последовательности распространения волны возбуждения и сокращения желудочков, которая охватывает вначале верхушку, а затем МЖП, приводит к уменьшению субаортального градиента благодаря снижению регионарной сократимости МЖП и, как следствие, расширению выносящего тракта ЛЖ. Этому способствует также запаздывание систолического движения кпереди передней створки МК и уменьшение его амплитуды. Важное значение имеет подбор наименьшей величины времени задержки нанесения желудочкового импульса после предсердного, которая обеспечивает преждевременную деполяризацию верхушки сердца, не приводя при этом к ухудшению кардиогемодинамики – снижению сердечного выброса и АД. Для этого в ряде случаев приходится прибегать к удлинению времени спонтанной атриовентрикулярной проводимости с помощью терапии β-АБ или верапамилом и даже абляции атриовентрикулярного узла.

Проведение постоянной двухкамерной электрокардиостимуляции с укороченной атриовентрикулярной задержкой рассматривается как возможный метод лечения больных обструктивной ГКМП, рефрактерной к медикаментозной терапии, не являющихся оптимальными кандидатами для хирургической коррекции и ЧТАСА.

У больных обструктивной ГКМП с ранее имплантированным в связи с иными причинами устройством целесообразно проведение пробной двухкамерной электрокардиостимуляции с укороченной атриовентрикулярной задержкой для уменьшения симптоматики, связанной с обструкцией ВТ ЛЖ.

Хотя первоначальные неконтролируемые наблюдения были весьма обнадеживающими, более поздние рандомизированные исследования показали, что достигаемые при такой электрокардиостимуляции симптоматический эффект и снижение субаортального градиента давления (около 25%) относительно невелики, а существенные изменения физической работоспособности отсутствуют. Не удалось обнаружить и существенного влияния электрокардиостимуляции на течение заболевания и частоту ВС. Обеспокоенность вызывают усугубление нарушения диастолического расслабления миокарда и повышение конечно-диастолического давления в ЛЖ. Очевидно, что до уточнения роли электрокардиостимуляции в лечении обструктивной ГКМП расширенное клиническое применение этого метода не рекомендуется.

ГЛАВА 6. НЕКОТОРЫЕ ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ

6.1. Занятия спортом и физкультурой, участие в спортивных соревнованиях

Больным ГКМП целесообразно ограничиваться занятиями и участием в соревнованиях низкой интенсивности (например, гольф, боулинг).

Пациентам с ГКМП независимо от возраста, пола, расовой принадлежности, наличия обструкции ВТ ЛЖ, проведенных ранее операций септальной миэктомии или ЧТАСА или имплантации ИКД у больных высокого риска ВС, противопоказано участие в спортивных соревнованиях и упражнениях высокой интенсивности.

6.2. Беременность и роды

У женщин с ГКМП, у которых клинические проявления заболевания отсутствуют или контролируются приёмом бета-адреноблокаторов, лечение необходимо продолжить во время беременности и осуществлять наблюдение за плодом во избежание развития брадикардии и других осложнений.

До планируемого зачатия ребёнка показано проведение генетического консультирования пациентов с ГКМП (матери или отца).

У женщин с ГКМП, имеющих высокий уровень обструкции в покое и в условиях провокации ($\geq$ 50 мм рт.ст.) и/или неконтролируемую медикаментозно симптоматику заболевания, беременность связана с высоким риском и они должны быть направлены для наблюдения в специализированное учреждение.

Диагноз ГКМП не является противопоказанием для беременности у бессимптомных женщин, однако, должен быть проведен тщательный анализ в отношении риска беременности и родов.

У женщин с ГКМП и мягкой или умеренной контролируемой симптоматикой беременность оправдана, однако, целесообразно проводить экспертный сердечно-сосудистый и пренатальный мониторинг.

У женщин с ГКМП и тяжелой сердечной недостаточностью беременность связана с повышенной вероятностью развития осложнений и смерти.

Прогресс в понимании природы и механизмов развития ГКМП определил возможность создания этиопатогенетической терапии. Преодоление имеющихся технических сложностей позволит открыть принципиально новые горизонты не только в диагностике, но и лечении больных ГКМП (генотерапевтический подход).

Таким образом, стратегия лечебных мероприятий при ГКМП достаточно сложна и предполагает индивидуальный анализ всего комплекса клинических, анамнестических, гемодинамических показателей, результатов генной диагностики и стратификации риска ВС, оценку особенностей течения заболевания и эффективности используемых вариантов лечения. В целом, рациональная фармакотерапия и использование по показаниям интервенционных методик (хирургическое лечение, ЧТАСА, ИКД и в редких случаях электрокардиостимуляции) позволяют получить хороший клинический эффект, предупредить возникновение тяжелых осложнений и улучшить прогноз у значительной части больных гипертрофической кардиомиопатией.

Коды по МКБ10

I42.1 Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия
Гипертрофический субаортальный стеноз

I42.2 Другая гипертрофическая кардиомиопатия
Необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия