

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ SCIENTIFIC LITERATURE REVIEWS

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2024-3-3-11-24>

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Енисеева Е.С.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия).

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены данные литературы последних лет о распространённости, этиологии, роли мутаций генов саркомера в патогенезе гипертрофической кардиомиопатии, патогенетических механизмах развития гипертрофии миокарда. В обзоре обсуждаются варианты фенотипа, возможная связь между генотипом и фенотипом. Приведены данные о патофизиологии обструкции выносящего отдела левого желудочка, диастолической дисфункции, ишемии миокарда, нарушений ритма. Определена роль методов исследования для диагностики, возможности и ограничения эхокардиографии, значение и преимущества магнитно-резонансной томографии сердца, её роль в дифференциальной диагностике гипертрофической кардиомиопатии и гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии, у спортсменов, больных с фенокопиями гипертрофической кардиомиопатии (болезнь Андерсона – Фабри, амилоидоз сердца). Описаны критерии неблагоприятного прогноза, высокого риска внезапной смерти. Обсуждаются варианты медикаментозного лечения; современная терапия ингибитором сердечной миозин-АТФ-азы мавакамтенем, который действует путём уменьшения образования актин-миозиновых мостиков, снижает сократимость и градиент давления в выходном отделе левого желудочка. При неэффективности медикаментозной терапии при обструктивной кардиомиопатии проводятся инвазивные вмешательства (септальная миэктомия и алкогольная абляция перегородки). Оценка факторов риска внезапной смерти необходима для определения показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, гены саркомерных белков, внезапная сердечная смерть, диастолическая дисфункция, эхокардиография, магнитно-резонансная томография, септальная миэктомия, алкогольная абляция перегородки

Для цитирования: Енисеева Е.С. Гипертрофическая кардиомиопатия: современные подходы к диагностике и лечению. *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(3): 11-24. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-3-11-24

HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY: MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

Elena S. Eniseeva

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileyny, 100, Russian Federation)
Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation)

ABSTRACT

The review presents the data of the recent years' literature on the prevalence, etiology, role of sarcomere gene mutations in the pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy and pathogenetic mechanisms of myocardial hypertrophy development. The review discusses phenotype variants, possible relationship between genotype and phenotype. It presents data on the pathophysiology of the efferent left ventricle obstruction, diastolic dysfunction, myocardial ischemia, and rhythm disturbances. The role of diagnostic methods, possibilities and limitations of echocardiography, the significance and advantages of cardiac magnetic resonance imaging, its role in differential diagnostics of hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrophy in arterial hypertension, in athletes, and in patients with hypertrophic cardiomyopathy phenocopies (Anderson – Fabry disease, cardiac amyloidosis) are determined. The criteria for an unfavorable prognosis and a high risk of sudden death are described. The options for drug treatment are discussed; modern therapy with mavacamten, cardiac myosin-ATPase inhibitor, which reduces the formation of actin-myosin bridges, decreases contractility and the pressure gradient in the efferent left ventricle. If drug therapy is ineffective in obstructive cardiomyopathy, invasive interventions are performed (septal myectomy and alcohol septal ablation). Evaluation of risk factors for sudden death is necessary to determine indications for implantation of a cardioverter defibrillator.

Key words: *hypertrophic cardiomyopathy, sarcomeric protein genes, sudden cardiac death, diastolic dysfunction, echocardiography, magnetic resonance imaging, septal myectomy, alcohol septal ablation*

For citation: Eniseeva E.S. Hypertrophic cardiomyopathy: modern Approaches to diagnosis and treatment. *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(3): 11-24. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-3-11-24

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современному определению, кардиомиопатия (КМП) – заболевание сердца, при котором имеются структурные и функциональные нарушения сердечной мышцы при отсутствии ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), клапанных и врождённых пороков сердца, достаточных для того, чтобы вызвать наблюдаемую патологию миокарда [1]. Вместе с тем, КМП могут сосуществовать с ИБС, клапанными пороками и АГ, и их наличие не исключает возможности развития КМП [1].

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) определяется как увеличение толщины стенки левого желудочка (ЛЖ) с гипертрофией правого желудочка (ПЖ) или без него, которое не может быть объяснено перегрузкой сопротивлением [2], возникает при отсутствии другого сердечного или системного заболевания, метаболического или полиорганного синдрома, связанного с ГЛЖ [3].

В настоящее время установлено, что ГКМП встречается гораздо чаще, чем предполагалось ранее, выявляется во многих странах, этнических группах и расах и в равной степени поражает оба пола; его клинические и фенотипические проявления и генетический субстрат, по видимому, существенно не различаются в зависимости от демографических характеристик. Распространённость ГКМП оценивается как 1:200 в общей популяции [4].

ЦЕЛЬ НАСТОЯЩЕГО ОБЗОРА

Представить анализ данных современной литературы о роли различных мутаций в развитии гипертрофической кардиомиопатии, вариантах фенотипа и клинического течения, методах диагностики и лечения гипертрофической кардиомиопатии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор выполнен с использованием баз данных PubMed, Medline, РИНЦ за период с 2017 по 2024 г. В единичных случаях использованы более ранние высокоинформативные публикации. Поиск проведён по следующим ключевым словам: гипертрофическая кардиомиопатия; обструкция выносящего отдела левого желудочка; гены саркомерных белков; внезапная сердечная смерть; диастолическая дисфункция; эхокардиография; магнитно-резонансная томография; септальная миэктомия; алкогольная абляция перегородки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Диагностические критерии гипертрофической кардиомиопатии

У взрослого человека ГКМП характеризуется увеличением толщины стенки ЛЖ до 15 мм и более в любом сегменте миокарда, которое не связано с перегрузкой сопротивлением (АГ, аортальный стеноз). Меньшая степень утолщения стенки (13–14 мм) требует оценки других признаков, включая семейный анамнез, генетические данные. Клинический диагноз ГКМП у взрослых родственников первой степени родства пациентов с ГКМП основывается на наличии толщины стенки ЛЖ ≥ 13 мм [1, 5].

Этиология и патогенез

ГКМП является генетически обусловленной патологией [1–5].

Была предложена классификация КМП MOGE(S), основанная на 5 признаках, которые включают морфофункциональные характеристики (M, morphofunctional characteristic), поражение органов (O, organ involvement), генетическую или семейную схему наследования (G, genetic or familial inheritance pattern), этиологическую аннотацию (E, explicit etiological annotation) и дополнительную информацию о функциональном статусе сердечной недостаточности (CH) (S, functional status) [6].

В зависимости от наличия положительного семейного анамнеза или положительного генетического теста ГКМП классифицируется на семейную (60 %) и несемейную (40 %) [7–9].

Генетические тестирования демонстрируют огромную гетерогенность и разнообразие молекулярных путей более чем с 2000 мутаций в генах саркомерных белков. Некоторые из мутаций считаются патогенными, тогда как патогенность других остаётся неопределённой [10]. Связь с ГКМП доказана для наиболее частых патогенных вариантов в основных генах, кодирующих белки саркомера – миозин (*MYH7*), миозин-связывающий белок С (*MYBPC3*), тропонин (*TNNT2*, *TNNI3*), лёгкую цепь миозина (*MYL2*, *MYL3*), тропомиозин 1 (*TPM1*) и актин (*ACTC1*) [1, 3, 5, 11].

Мутации в генах *MYH7* и *MYBPC3* ответственны за 40 % всех ГКМП и 70 % семейных случаев [12].

Мутации генов филамина С (*FLNC*) и альфа-киназы 3 (*ALPK3*) имеют веские доказательства своей причастности к ГКМП [13, 14].

Тропонин С1 (*TNNC1*), богатый цистеином и глицином белок 3 (*CSRP3*) и актин альфа-2 (*ACTN2*) являются саркомерными генами с умеренными доказательствами причинно-следственной связи с ГКМП [15].

Саркомер-негативная ГКМП включает состояния, вызванные мутациями в несаркомерных генах и фенокопиями. Мутации гена фосфоламбана (*PLN*), который участвует в регуляции кальциевого насоса, имеют убедительные доказательства причин-

но-следственной связи с ГКМП [13, 14, 16]. Имеются мутации других генов – как саркомерных (*TTN*, *MYH6*, *NEXN*, *TCAP*), так и несаркомерных (*RYR2*, *VCL*, *MYOZ2*, *FHL2*) – с ограниченными доказательствами связи с ГКМП, поэтому необходимы дополнительные исследования [1, 11, 16].

В соответствии с современными рекомендациями, тестированию подлежат только гены с убедительными доказательствами ассоциации с ГКМП [1, 5].

Молекулярный патогенез ГКМП, ассоциированной с мутациями в генах, кодирующих белки саркомера, может быть связан с нарушением кальциевого гомеостаза, повышением чувствительности миофиламентов к ионам кальция. Это приводит к усилению сокращения саркомера в систолу, снижению расслабления в диастолу, гипертрофическому ремоделированию [3, 17, 18].

Происходит повышение синтеза эмбриональных форм саркомерных белков и активация киназных сигнальных каскадов, обеспечивающих процессы собственно гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферации фибробластов, трансформации фибробластов в миофибробласты [3, 5]. Наблюдается разнонаправленное расположение кардиомиоцитов и мышечных волокон (феномен «disarray»), интерстициальный фиброз разной степени выраженности [3].

Диагностические трудности могут возникать при состояниях, приводящих к вторичной гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), включая ремоделирование, обусловленное спортивными тренировками («сердце спортсмена») или длительной системной гипертензией, которые могут фенотипически совпадать с ГКМП [5].

Фенотип ГКМП может быть у пациентов с различными системными заболеваниями, такими как болезнь Андерсона – Фабри, болезнь Данона, гликогенозы (например, болезнь Помпе), амилоидоз, атаксия Фридрейха, синдром Нуннана. Эти заболевания генетической и негенетической природы называют фенокопиями ГКМП [1].

Хотя степень и распределение ГЛЖ могут быть аналогичны таковым при ГКМП, вызванной мутациями саркомерных генов, патофизиологические механизмы, ответственные за гипертрофию, естественный анамнез и стратегии лечения, различны. По этим причинам другие сердечные или системные заболевания, способные вызывать ГЛЖ, не следует рассматривать как ГКМП [1, 3, 5].

Классификации гипертрофической кардиомиопатии. Патофизиология

При ГКМП существует множество паттернов гипертрофии, которые значительно варьируют даже среди родственников первой степени родства. Эти изменения могут быть диффузными, сегментарными (включая апикальные), очаговыми, могут включать распространение на ПЖ, возможны изменения митрального клапана, наличие заполненных кровью крипт [5, 10].

В настоящее время одной из наиболее часто применяемых схем морфологической классификации является разделение ГКМП на четыре типа: апикальная ГКМП; среднежелудочковая ГКМП; базальная ГКМП; диффузная ГКМП [19, 20]

Выделяют также симметричную и асимметричную формы [5, 19].

При асимметричной ГКМП наблюдается гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП) или изолированная гипертрофия другой стенки.

1. Асимметричная ГКМП:

а) гипертрофия базальной части МЖП;

б) сигмовидная гипертрофированная МЖП;

в) гипертрофия всей МЖП;

г) двояковыпуклая МЖП – гипертрофия средней части МЖП;

д) гипертрофия другой стенки ЛЖ (боковой, задней).

2. Симметричная форма ГКМП [5, 19].

При среднежелудочковой ГКМП возможно вовлечение не только средней части МЖП, но и свободной стенки ЛЖ с формированием ЛЖ типа «песочные часы». Возможно сочетание гипертрофии МЖП с гипертрофией другого отдела ЛЖ или ПЖ. Гипертрофия верхушки может быть изолированной или сочетаться с гипертрофией средних сегментов ЛЖ [19].

Возможна ГКМП с апикальной аневризмой [20–25].

Эта группа больных характеризуется высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС), тромбоэмболических осложнений, прогрессирования СН [22, 24, 26].

Ряд других морфологических аномалий не являются диагностическими признаками ГКМП, но могут быть частью фенотипического проявления заболевания, включая гипертрофированные и смещённые в апикальном направлении сосочковые мышцы, крипты миокарда, аномальное крепление сосочковой мышцы непосредственно к передней створке митрального клапана (МК) при отсутствии сухожильных хорд, удлинённые створки МК [5, 27–30].

Выделяют обструктивную и необструктивную ГКМП [1, 3, 5, 10, 19].

Механизм обструкции выходного отдела левого желудочка (ВОЛЖ) – гипертрофия МЖП и переднесистолическое движение передней створки МК [5, 10, 19, 27–31].

Градиент давления в ВОЛЖ отражает степень обструкции, он изменяется в зависимости от физиологических условий нагрузки (например, увеличивается при уменьшении объёма желудочков из-за обезвоживания, употребления алкоголя или пищи, при переходе в вертикальное положение). Эти изменения часто являются причиной ежедневных колебаний симптомов. Приём бета-блокаторов снижает степень обструкции [5, 10, 31].

Передне-систолическое движение передней створки МК приводит к митральной регургитации

в середине и конце систолы. Выраженность митральной регургитации динамична, степень меняется с изменением тяжести обструкции [29, 31].

Передне-систолическое движение передней створки МК обусловлено удлинением створок и хорд МК, эффектом Вентури, смещением точки коаптации створок МК кпереди, ближе к МЖП, в результате уменьшения соотношения длины передней и задней створок МК. Ускорение кровотока в ВОЛЖ увеличивает передне-систолическое движение передней створки МК [27].

Врождённые аномалии, при которых папиллярная мышца прикрепляется непосредственно к МК, иногда приводят к обструкции средней части ЛЖ и имеют значение для планирования инвазивных стратегий лечения [10, 27–30].

При обструктивной ГКМП наблюдаются нарушения внутрисердечной гемодинамики: увеличение систолического давления в полости ЛЖ; удлинение периода расслабления ЛЖ; повышение диастолического давления в ЛЖ; митральная регургитация на фоне передне-систолического движения передней створки МК; уменьшение сердечного выброса [29].

Высокое внутрисердечное давление, неравномерность сокращения и расслабления желудочков, ригидность ЛЖ вследствие гипертрофии миокарда, ишемии и фиброза приводят к диастолической дисфункции ЛЖ [5, 10].

В некоторых случаях возможна трансформация диастолической СН в конечную стадию СН с низкой фракцией выброса (ФВ) [10, 32].

У 5–10 % пациентов наблюдается обструкция на уровне средней части ЛЖ. ГКМП с обструкцией на уровне средней части желудочка – подтип, который связан с гипертрофией стенок ЛЖ в средней части, нарушением опорожнения ЛЖ и апикальной задержкой крови, вызванной апикальной аневризмой [33].

Такой вариант имеет худший прогноз по сравнению с распространённым типом, что связано с прогрессированием в терминальную стадию СН, ВСС и фатальной аритмией [19, 34].

Необструктивная ГКМП встречается относительно редко и имеет лучший прогноз. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), необструктивная ГКМП подразделяется на несколько типов: распространённый, дифференцированный, ограниченный и тип со сниженной ФВ [19].

При распространённом типе необструктивной ГКМП прогноз лучше и симптомов меньше, в то время как пациенты с низкой ФВ имеют более высокую смертность [23].

H. Chung и соавт. (2020) обнаружили более выраженную дилатацию левого предсердия (ЛП), диастолическую дисфункцию ЛЖ в группе больных с не-апикальной ГКМП, чем с апикальной. Авторы выявили связь между редкими вариантами в нескольких генах саркомеров и фенотипом ГКМП [35].

У 75 % пациентов с верхушечной ГКМП не обнаруживаются мутаций. Среди остальных 25 % пре-

обладают мутации *ACTC1/TPM1* [19]. Можно предположить, что некоторые мутации способствуют неблагоприятному ремоделированию сердца и что возможна стратификация риска на основе генетического профилирования [3, 35–37].

Мутации в генах *MYPH7* и *TNNT2* ассоциируются с более ранним появлением клинических проявлений, высокой частотой желудочковых аритмий, тогда как при мутациях в генах *MYPH3* и *TNNI3* отмечается более доброкачественное течение заболевания [37].

Клинические проявления гипертрофической кардиомиопатии

Пациенты с ГКМП могут быть бессимптомными длительное время, у некоторых симптомы развиваются спустя много лет после появления электрокардиографических (ЭКГ) или ЭхоКГ-признаков ГЛЖ [10, 26].

Симптомы могут быть обусловлены ишемией миокарда, обструкцией (синкопальные состояния), нарушениями ритма сердца, СН [3, 5, 10, 26].

Гипертрофия миокарда, микрососудистая дисфункция с нарушением резерва коронарного кровотока, медиальная гипертрофия интрамуральных артериол и их пониженная плотность являются причинами ишемии миокарда при ГКМП. Эти нарушения могут усугубляться наличием миокардиальных мышечных мостиков, при которых нарушение кровотока обусловлено как сужением просвета, так и кратковременной компрессией во время сокращения гипертрофированного миокарда. Снижение резерва коронарного кровотока происходит без стеноза эпикардиальных артерий, хотя наличие сопутствующего атеросклероза усугубляет ишемию и связано с ухудшением прогноза [3, 5, 21, 26, 38].

Повышение активности кардиомиоцитов вызывает увеличение потребности в кислороде, особенно в гипертрофированных областях, что приводит к клеточной гипоксии. Это является основой развития фиброза [21, 26].

Высокое внутрисердечное давление, неравномерность сокращения и расслабления желудочков, ригидность ЛЖ вследствие гипертрофии миокарда, ишемии и фиброза ведут к диастолической дисфункции ЛЖ [5, 10].

У большинства больных имеется сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ) с нарушением релаксации, растяжимости и наполнения ЛЖ.

При СНсФВ у пациентов с ГКМП часто наблюдаются лёгочная гипертензия и отсутствие увеличения ударного объёма при физической нагрузке [10, 31, 39–41].

У некоторых пациентов ишемия миокарда, замещение его фиброзной тканью ведут к развитию систолической дисфункции и трансформации СНсФВ в СН с несохранённой ФВ (СНнФВ) [10, 21, 29, 31, 32].

У таких пациентов наблюдается ремоделирование с увеличением камер желудочков, конечного ди-

астолического и конечного систолического объёмов ЛЖ, а также регресс гипертрофии из-за диффузного рубцевания при замещении миокарда фиброзной тканью в результате микрососудистой ишемии, снижение ФВ < 50 % [10, 21, 26, 38].

Острая СН встречается нечасто, однако она может быть спровоцирована такими состояниями, как тахикардия (например, ФП), ишемия, острая или усиливающаяся митральная регургитация (например, разрыв хорд) [31].

При необструктивной ГКМП пациенты в основном находятся в стабильном состоянии, как правило, с сохранённой систолической функцией, симптомами СН лёгкой степени тяжести или без них и в целом с благоприятным прогнозом [10].

Возникновение ФП может быть вызвано сочетанным эффектом структурного и электрического ремоделирования ЛП, вызванного ГКМП, а также может быть связано с генетическими факторами. Снижение эластичности ЛЖ, повышение конечного диастолического давления в ЛЖ приводит к увеличению постнагрузки ЛП и прогрессирующей его дилатации. Электрическое ремоделирование ЛП также оказывает важное влияние на возникновение ФП у пациентов с ГКМП. Первичная миопатия предсердий при ГКМП, сопровождающаяся более высокой распространённостью фиброза предсердий, способствует развитию ФП [10, 42, 43].

ФП встречается у пациентов с ГКМП в 6 раз чаще, чем в общей популяции, сопоставимой по возрасту и полу [44].

Наиболее высокая частота ФП наблюдается у больных с исходом в СНнФВ (58 %) [32].

Возникновение ФП, как правило, в целом молодом возрасте, чем у населения в целом, значительно увеличивает риск неблагоприятного клинического течения [31].

Метаанализ M. Du и соавт. (2023), включавший 11 исследований 27 369 пациентов с ГКМП, из них 3913 – с ФП, показал, что пациенты с ГКМП с ФП имели более высокий риск смерти от всех причин (в 2,75 раза), смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (в 2,62 раза), ВСС (в 7,09 раза), смерти, связанной с СН (в 2,04 раза), и смерти от инсульта (в 17,05 раза) по сравнению с пациентами с ГКМП без ФП [42].

В противоположность этому, согласно данным E.J. Rowin и соавт. (2017), ФП не является независимым фактором, определяющим развитие СН, и не связана с увеличением смертности в связи с СН, ВСС, от всех причин [44].

Пациенты с ГКМП и персистирующей или пароксизмальной ФП имеют высокий риск кардиоэмболического инсульта, поэтому антикоагулянтную терапию прямыми пероральными антикоагулянтами (или, в качестве альтернативы, варфарином) следует рассматривать независимо от оценки CHA2DS2VASc [5].

Причинами синкопе при ГКМП являются обструкция ВОЛЖ, полная атриовентрикулярная (АВ)

блокада, дисфункция синусового узла, устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ).

О кардиальном механизме синкопе можно думать при возникновении во время физической нагрузки, которая может провоцировать обструкцию или усугублять её. Аритмогенный механизм синкопе следует подозревать при наличии тахикардии или брадикардии: в этом случае показано длительное мониторирование ЭКГ [45].

У пациентов с ГКМП без обструкции осмотр может не выявить изменений. При обструктивной ГКМП выслушивается систолический шум по левому краю грудины, во II межреберье справа от грудины и на верхушке. Интенсивность шума увеличивается при уменьшении преднагрузки и постнагрузки (при переходе в вертикальное положение или при пробе Вальсальвы), так как это увеличивает обструкцию. Систолический шум на верхушке, не связанный с I тоном, обусловлен митральной регургитацией [3, 5].

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Электрокардиография и холтеровское мониторирование

Вольтажные критерии ГЛЖ (индекс Соколова – Лайона, Корнельский вольтажный индекс) при ГКМП встречаются редко (2 %). Наиболее частыми являются изменения сегмента ST и зубца T, инверсия зубца T в нижних и боковых отведениях. Удлинение интервала QTc отражает гипертрофию, фиброз, а также электрофизиологическое ремоделирование кардиомиоцитов, характеризующееся заметным усилением позднего натриевого тока и замедленной реполяризацией [46]. Зубцы Q в сочетании с положительными зубцами T в тех же отведениях (несоответствие Q/T) и гигантские (> 10 мм) отрицательные зубцы T в переднебоковых отведениях регистрируются при саркомерной ГКМП. Низкий вольтаж иногда наблюдается у пациентов с терминальной стадией саркомерной ГКМП и является признаком диффузного фиброза. Подъём сегмента ST с отрицательным зубцом T может свидетельствовать о развитии апикальной аневризмы, обычно на фоне срединно-желудочковой обструкции [46].

Регистрация глубоких, но узких зубцов Q в левых грудных отведениях обусловлена гипертрофией МЖП. Псевдоинфарктная кривая с регистрацией патологического Q или QS связана с полями фиброза.

«Гигантские» (> 10 мм) симметричные отрицательные зубцы T в грудных отведениях регистрируются при верхушечной гипертрофической КМП [46, 47]. Корреляции между степенью негативности зубца T и результатами эхокардиографических измерений обнаружено не было. У пациентов с апикальными аневризмами зубец T может нормализоваться [47].

Инверсия зубца T любой степени присутствует у 93 % пациентов с верхушечной ГКМП. Однако на-

личие «гигантских» отрицательных зубцов Т гораздо более вариабельно: имеются данные о распространённости этих изменений среди больных с верхушечной ГКМП в Северной Америке от 2 до 47 % [48].

Описаны случаи регистрации изменений на ЭКГ, характерных для синдрома Бругада (фенокопии Бругада), у пациентов с ГКМП с патогенной мутацией в гене *MYBPC3* и отсутствием мутаций, ответственных за синдром Бругада [49].

Неустойчивая ЖТ в рекомендациях как Европейского общества кардиологов (ESC, European Society of Cardiology), так и Американской кардиологической ассоциации/Американской коллегии кардиологов (AHA/ACC, American Heart Association/American College of Cardiology) включена в число факторов риска ВСС, которые следует учитывать при первичной профилактике ВСС [46].

Риск ВСС является высоким при неустойчивой ЖТ, когда при мониторинговании в течение 24–48 ч регистрируются частые пробежки (≥ 3), более продолжительные (≥ 10 сокращений), с высокой частотой (≥ 200 уд/мин) [5].

Имеются некоторые изменения ЭКГ, часто наблюдающиеся при фенокопиях ГКМП. Выявление укороченного интервала PQ, дельта-волны является основанием для поиска гликогенозов, болезни Данона, болезни Андерсона – Фабри, митохондриальной болезни. Атриовентрикулярные блокады часто наблюдаются при амилоидозе, болезни Андерсона – Фабри в поздней стадии, болезни Данона, саркоидозе, PRKAG2-кардиомиопатии. Выраженная гипертрофия ЛЖ характерна для болезни Данона, болезни Помпе, PRKAG2-кардиомиопатии. Низкий вольтаж QRS часто наблюдается при амилоидозе и атаксии Фридрейха. При амилоидозе возможна псевдоинфарктная кривая [1, 3, 5].

Лабораторные тесты

Обязательные лабораторные тесты у всех больных с фенотипом ГКМП включают: анализ на креатинфосфокиназу, на уровень натриуретического гормона (В-типа) N-концевого пропептида (NT-proBNP), тесты для оценки функции печени, определение протеинурии, креатинина, тропонина. У выборочных больных для идентификации фенокопий ГКМП необходимо оценивать: уровень альфа-галактозидазы А (мужчины) для исключения болезни Андерсона – Фабри, свободных лёгких цепей иммуноглобулинов и иммунофиксацию при подозрении на AL-амилоидоз, уровень лактата (при подозрении на митохондриальные болезни), карнитина (развитие КМП при первичном дефиците карнитина) [1, 3].

Эхокардиография

ЭхоКГ должна проводиться в соответствии со стандартным протоколом с измерением толщины стенок ЛЖ в нескольких проекциях на различных уровнях (базальные, средние, верхушечные сегменты) [1].

Оценка градиента давления в ВОЛЖ необходима для диагностики обструктивной формы заболевания.

В зависимости от градиента давления в ВОЛЖ выделяют варианты ГКМП:

- необструктивная ГКМП (градиент давления в ВОЛЖ < 30 мм рт. ст. в покое и при нагрузке);
- обструктивная ГКМП (градиент давления в ВОЛЖ > 30 мм рт. ст. в покое);
- латентная обструкция: градиент давления в ВТЛЖ < 30 мм рт. ст. в покое и > 30 (50) мм рт. ст. при нагрузке [1, 3, 10, 20, 29].

Хотя для диагноза обструктивной ГКМП применяется значение пикового градиента 30 мм рт. ст., пороговым значением для определения показаний к инвазивному лечению является градиент ≥ 50 мм рт. ст. [1, 3, 5].

При отсутствии обструкции в покое проводится оценка градиента во время выполнения манёвра Вальсальвы, в положении сидя и стоя у всех больных. Если эти пробы не привели к увеличению градиента давления ≥ 50 мм рт. ст., у симптомных больных необходимо проведение стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой [1, 3, 5].

Проведения пробы Вальсальвы недостаточно, так как она не обладает достаточной чувствительностью [1, 5]. Фармакологическая провокация с добутамином не рекомендуется, поскольку она не является физиологичной и может плохо переноситься [1, 5].

Возможен вариант ГКМП со среднежелудочковой обструкцией – на уровне средней части МЖП [19].

Она может быть изолированной или сочетаться с обструкцией ВОЛЖ. Критерии градиента давления для средне-желудочковой обструкции не определены [1].

При проведении ЭхоКГ могут быть трудности в обнаружении локализованной гипертрофии. У пациентов с верхушечной ГКМП ЭхоКГ часто интерпретируется как нормальная. Если это состояние подозревается (изменения на ЭКГ), но не является очевидным при трансторакальной ЭхоКГ, следует рассмотреть возможность проведения контрастной ЭхоКГ. Контрастирование помогает выявить гипертрофию верхушки, апикальные аневризмы и апикальный тромб [47, 48, 50].

Для оценки диастолической функции используется доплерография трансмитрального потока и тканевой доплер. При нарушении релаксации снижается скорость раннего наполнения ЛЖ (пик E $< 0,5$ м/с), снижается отношение скорости раннего наполнения к скорости наполнения в фазу систолы предсердия (E/A $< 0,8$). При повышении давления в левом предсердии наблюдается рестриктивный тип наполнения ЛЖ – отношение скорости раннего наполнения ЛЖ (E) к скорости наполнения в фазу систолы предсердий (A) E/A ≥ 2 и отношение скорости раннего наполнения (E) к скорости движения кольца митрального клапана (e'), определяемой с помощью тканевого доплера, E/e' > 14 . Об-

ём ЛП увеличивается (> 34 мл/м²), отмечается увеличение скорости трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с [29, 51].

Магнитно-резонансная томография сердца

Магнитно-резонансная томография сердца (МРТ) с контрастированием позволяет более полно определить фенотип ГКМП [1, 5, 6, 52, 53].

МРТ даёт возможность более точно измерить толщину стенки ЛЖ, лучше диагностировать и оценить множество форм гипертрофии, характерных для ГКМП. Метод имеет большое значение для диагностики верхушечной ГКМП [22, 24, 26, 48, 50].

МРТ также позволяет идентифицировать маркеры, связанные с повышенным риском ВСС, включая аневризму верхушки ЛЖ, диффузное повышение уровня гадолиния в поздний период (т. е. фиброз миокарда) и конечную стадию с систолической дисфункцией из-за обширного рубцевания [26, 32, 53–56]. Значительное накопление гадолиния на поздних стадиях также может предсказывать прогрессирование заболевания до терминальной стадии, когда ФВ находится на пограничном уровне (от 50 % до 65 %) [39].

МРТ имеет важное значение при дифференциальном диагнозе гипертрофии ЛЖ при ГКМП и гипертрофии, связанной с АГ (гипертоническое сердце), и у спортсменов, а также выявить характерные признаки амилоидной КМП и болезни Фабри [57, 58].

T1-картирование отражает объём внеклеточного пространства. При ГКМП внеклеточный объём увеличен, значения нативного T1 значительно увеличены по сравнению со здоровыми спортсменами, у которых внеклеточный объём снижен [57, 58].

Позднее усиление с гадолинием присутствует у пациентов с ГКМП, что соответствует участкам фиброза, и не наблюдается у спортсменов [57].

Нативные значения T1 при болезни Фабри значительно ниже, чем при ГКМП. При амилоидозе при отсроченном контрастировании наблюдается диффузное усиление сигнала от миокарда, а также повышение нативных значений T1 при картировании. При амилоидозе накопление гадолиния обусловлено отложением амилоида, оно происходит диффузно в бассейнах всех коронарных артерий, субэндокардиально и субэпикардиально в ПЖ и ЛЖ [58].

Объём контрастированного миокарда в отсроченную фазу более 15 % является предиктором ВСС [55, 58].

Пациентам с подозрением на ГКМП, у которых ЭхоКГ не даёт результатов, а МРТ недоступна или противопоказана, для уточнения диагноза показана компьютерная томография (КТ) [3, 5].

ЛЕЧЕНИЕ СИМПТОМОВ И ОСЛОЖНЕНИЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Терапия ГКМП назначается для улучшения функциональных возможностей и уменьшения

симптомов. У пациентов с симптомами, обусловленными обструкцией ВОЛЖ, целью лечения является уменьшение обструкции с помощью медикаментозной терапии, хирургического вмешательства или алкогольной абляции перегородки (ААП). При наличии симптомных нарушений ритма применяются антиаритмические препараты. При высоком риске ВСС проводится её профилактика, имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КД). Пациенты с прогрессирующей систолической или диастолической дисфункцией ЛЖ, рефрактерной к медикаментозной терапии, могут быть кандидатами для трансплантации сердца [1].

Симптомные пациенты с градиентом давления в покое и при провокационных пробах > 50 мм рт. ст. должны получать медикаментозную терапию с целью снижения градиента давления. Большинство бессимптомных пациентов с обструкцией ВОЛЖ не нуждаются в лечении, но в отдельных случаях может быть рассмотрено фармакологическое лечение для снижения давления в ЛЖ.

Пациенты с градиентом давления < 50 мм рт. ст. (в покое и при провокации) должны получать лечение в соответствии с рекомендациями для неструктурной ГКМП, но в некоторых случаях при градиенте 30–50 мм рт. ст. и отсутствии других причин для симптомов может быть рассмотрен инвазивный подход для снижения градиента давления [1].

Медикаментозная терапия, направленная на уменьшение обструкции, включает бета-блокаторы без вазодилатирующего действия (карведилол и небиволол не показаны) в дозе, титруемой до максимально переносимой, или недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил или дилтиазем) с титрованием дозы до максимально переносимой. Антагонисты кальция рекомендованы пациентам, которые не переносят или имеют противопоказания для бета-адреноблокаторов [1, 5, 26, 59].

Антагонисты кальция следует применять с осторожностью у пациентов при тяжёлой обструкции, так как вазодилатирующий эффект может увеличить градиент давления [5, 59].

Дизопирамид, титруемый до максимально переносимой дозы (обычно 400–600 мг/сут.), может быть добавлен к бета-адреноблокаторам или блокаторам кальциевых каналов, если монотерапия неэффективна [1, 5, 26, 39, 59].

Дизопирамид относится к антиаритмическим препаратам IA класса, при этом он обладает свойством снижать градиент давления в ВОЛЖ и улучшает переносимость физической нагрузки с низким риском проаритмогенных эффектов и без повышенного риска ВСС. Во время повышения дозы следует контролировать интервал QTc. Дизопирамид следует избегать пациентам с глаукомой, мужчинам с простатитом и пациентам, принимающим другие препараты, удлиняющие интервал QT [1, 59].

Пациентов с обструкцией средней части ЛЖ следует лечить высокими дозами бета-адреноблокато-

ров или недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (верапамила или дилтиазема) [1].

Апикальные аневризмы левого желудочка сами по себе редко нуждаются в лечении. У некоторых пациентов развивается мономорфная желудочковая тахикардия, связанная с верхушечными рубцами, которые могут поддаваться картированию и абляции.

При выявлении тромба внутри аневризмы необходимо назначение пероральных антикоагулянтов [1, 24].

Петлевые или тиазидные диуретики в низкой дозе можно применять с осторожностью у больных с застоем в малом круге кровообращения на фоне обструкции выносящего тракта ЛЖ. Важно избегать гиповолемии, которая увеличивает обструкцию [1, 3]

Ингибиторы сердечной миозин-АТФ-азы. Мавакамтен является первым в своём классе ингибитором сердечной миозин-АТФ-азы, который действует путём уменьшения образования актин-миозиновых мостиков, тем самым снижая сократительную способность и улучшая энергетику миокарда, снижая градиент давления в ВОЛЖ [1, 5, 26, 59–61].

Завершена III фаза рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования EXPLORER-HCM, в которое были включены пациенты с симптомной обструктивной ГКМП с градиентом давления более 50 мм рт. ст. (123 – в группе лечения, 128 – в контрольной группе). В группе мавакамтена отмечалось большее снижение градиента давления, увеличение пикового потребления кислорода (pVO_2), уменьшение симптомов. Больше пациентов (80 против 40) имели снижение класса СН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA, New York Heart Association) [60].

Следует отметить, что данный препарат не зарегистрирован в Российской Федерации.

Ингибиторы сердечной миозин-АТФ-азы не рекомендованы в качестве медикаментозной терапии первой линии; следует рассмотреть возможность их применения в качестве терапии второй линии, когда оптимальная медикаментозная терапия бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция и/или дигопиридом неэффективна или плохо переносится. Ингибиторы сердечной миозин-АТФ-азы не следует применять с дигопиридом, но их можно назначать одновременно с бета-адреноблокаторами или антагонистами кальция. У пациентов с противопоказаниями или непереносимостью бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция ингибиторы миозин-АТФ-азы могут рассматриваться в качестве монотерапии. Повышение дозы препарата до максимальной (15 мг) следует контролировать в соответствии с официальными рекомендациями с использованием ЭхоКГ [1].

Инвазивное лечение, направленное на уменьшение толщины МЖП, имеет целью уменьшить обструкцию ВОЛЖ [1, 5, 29].

Инвазивное лечение для уменьшения обструкции ВОЛЖ включает септальную миэктомию и ААП.

Инвазивное лечение для уменьшения обструкции ВОЛЖ следует рассмотреть у пациентов с градиентом давления ЛЖ ≥ 50 мм рт. ст., тяжёлыми симптомами СН (функциональный класс III–IV по NYHA) и/или повторными синкопе при физической нагрузке, несмотря на максимально переносимую медикаментозную терапию [1, 3]. Инвазивное лечение также может быть рассмотрено у пациентов с лёгкими симптомами (класс II по NYHA), у которых градиент давления ≥ 50 мм рт. ст. в покое или при провокации и имеется митральная регургитация средней и тяжёлой степени, связанная с передне-систолическим движением передней створки МК, ФП или дилатация ЛП средней и тяжёлой степени [1].

Нет данных, подтверждающих использование инвазивных процедур для уменьшения градиента давления в ВОЛЖ у бессимптомных пациентов, независимо от его тяжести [1].

Наиболее часто выполняемая хирургическая процедура для лечения обструкции ВОЛЖ – миэктомия МЖП. Она устраняет или существенно уменьшает градиент в ВОЛЖ более чем в 90 % случаев, уменьшает систолическую митральную регургитацию, связанную с передним движением МК, улучшает физическую работоспособность и симптомы [1, 5, 26, 39, 59].

Предоперационными факторами, определяющими хороший отдалённый исход, являются возраст менее 50 лет, размер ЛП < 46 мм, отсутствие ФП и мужской пол [1].

Оперативное вмешательство может ограничиваться миэктомией или сочетаться с вмешательством на митральном клапане (укорочение передней створки, резекция хорд, резекция папиллярных мышц, переориентация папиллярных мышц, протезирование МК) [62].

Долгосрочное улучшение симптомов достигается более чем у 80 % пациентов с долгосрочной выживаемостью, сопоставимой с таковой в общей популяции.

Основными хирургическими осложнениями являются атриовентрикулярная блокада, блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), дефект межжелудочковой перегородки и аортальная регургитация, но они редки (за исключением БЛНПГ) [1, 59, 62].

Другим вариантом инвазивного лечения является ААП. Введение алкоголя в перфораторную артерию перегородки для создания локализованного рубца МЖП приводит к результатам, сходным с хирургическим вмешательством, с точки зрения уменьшения градиента, улучшения симптомов и физической работоспособности, в том числе у молодых людей [1, 5, 26, 59, 63–66].

При сравнении ААП и септальной миэктомии в нескольких метаанализах было продемонстрировано, что ААП характеризуется более высокой частотой имплантации постоянного кардиостимулятора и повторного вмешательства [59, 64, 66].

В обсервационном исследовании при наблюдении за 952 пациентами с ГКМП и выполненной ААП

5-летняя выживаемость составила 95,8 %, 5-летняя выживаемость без сердечных осложнений – 98,9 %. За время наблюдения 164 (17,2 %) пациентам была выполнена повторная абляция в рамках запланированной поэтапной процедуры, 18 (1,9 %) пациентам была выполнена хирургическая миктотомия [64].

Результаты ретроспективного одноцентрового исследования, проведённого в клинике Мауо, включавшего 334 пациента с ГКМП, которым проведена изолированная миктотомия, и 167 пациентов с ААП, показали, что после септальной миктотомии или ААП смертельных исходов в стационаре не было. Нефатальные осложнения (тампонада, длительная желудочковая тахикардия/остановка сердца, повторная операция или нарушение мозгового кровообращения) имели место у 18 (5,4 %) пациентов, перенёсших септальную миктотомию, и 12 (7,2 %) пациентов, перенёсших ААП ($p = 0,43$). Не было выявлено различий в количестве имплантированных КД (7,2 % у пациентов, перенёсших миктотомию, против 9,6 % у пациентов, перенёсших ААП; $p = 0,37$), но потребность в установке постоянного кардиостимулятора была значительно ниже в группе миктотомии (3,9 % против 17,4 %; $p < 0,001$). Общая частота повторного вмешательства (за 10 лет) составила 1,0 % у пациентов, перенёсших миктотомию, и 35,0 % для пациентов, перенёсших ААП; коэффициент риска повторной процедуры после ААП по сравнению с миктотомией составил 33,3. Не было выявлено связи между остаточным градиентом в ВОЛЖ и общей смертностью [65].

ААП является предпочтительным вмешательством у ослабленных пациентов при сопутствующей патологии, увеличивающей риск хирургического вмешательства [5].

Септальная миктотомия рекомендуется пациентам с показаниями для хирургической коррекции сосочковых мышц, МК, аорто-коронарного шунтирования при сопутствующих стенотических поражениях коронарных артерий [3].

Впервые возникшая или плохо контролируемая ФП может усугубить симптомы, связанные с обструкцией; её следует лечить путём восстановления синусового ритма или контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС). Амиодарон является эффективным препаратом для восстановления и поддержания синусового ритма [3]. Антикоагулянтная терапия прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) или антагонистами витамина К (АВК) показана независимо от оценки риска по шкале CHA₂DS₂-VASc [1, 3, 5].

Метаанализ, проведённый S.Q. Lu и соавт. (2024), включавший 7 обсервационных исследований и 9395 пациентов с ГКМП и ФП, показал одинаковую эффективность ПОАК и АВК в отношении снижения риска тромбоэмболических осложнений. ПОАК продемонстрировала преимущества в снижении смертности и частоты внутрисердечных кровоизлияний по сравнению с группой АВК [67]. Необходимы рандомизированные контролируемые исследова-

ния, чтобы предоставить больше доказательств в пользу ПОАК в этой популяции.

Лечение СН у пациентов без обструкции ВОЛЖ должно осуществляться в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению хронической СН. Целью медикаментозной терапии является снижение диастолического давления в ЛЖ и улучшение наполнения ЛЖ путём снижения ЧСС с помощью бета-адреноблокаторов, верапамила или дилтиазема и осторожного применения диуретиков. Возможно применение антагонистов альдостерона. Бета-адреноблокаторы или антагонисты кальция следует рассмотреть у пациентов со стенокардитическими болями, при физической нагрузке или длительных эпизодах в покое, даже при отсутствии обструкции ВОЛЖ [1, 5].

При неструктуривной ГКМП может быть рассмотрен вопрос об осторожном применении пероральных нитратов у больных со стенокардией [1]. Также можно рассмотреть возможность применения ранолазина для улучшения симптомов у пациентов со стенокардией и отсутствием обструкции ВОЛЖ [1, 68].

Первичная профилактика ВСС при ГКМП показана пациентам при риске ВСС в течение 5 лет ≥ 6 %. Таким больным показана имплантация КД. Имплантация КД может быть рассмотрена при риске ВСС от 4 до 6 %. Для оценки риска ВСС в течение 5 лет у пациентов старше 16 лет и определения показаний к первичной профилактике ВСС рекомендуется использовать калькулятор (https://qxmd.com/calculate/calculator_303/hcm-risk-scd) [1, 3, 69].

При оценке риска учитываются: возраст; максимальная толщина стенки ЛЖ (мм); размеры ЛП (диаметр из парастерального доступа по длинной оси, мм); градиент в ВОЛЖ (мм рт. ст.); семейный анамнез в отношении ВСС; неустойчивая ЖТ; необъяснимые синкопе [69].

Апикальная аневризма, выраженный фиброз (≥ 15 % массы ЛЖ), оцениваемый с помощью МРТ, и ФВ менее 50 % не включены в калькулятор, однако являются установленными факторами риска ВСС при ГКМП наряду с семейным анамнезом ВСС, выраженной гипертрофией ЛЖ (≥ 3 см в любом сегменте по данным ЭхоКГ или МРТ), необъяснимыми синкопе (не относящимися к нейрогенным или кардиальным вследствие обструкции). По мнению американских экспертов, поскольку каждый из этих основных факторов в отдельности связан с повышенным риском ВСС, было бы разумно рассмотреть возможность первичной профилактики с имплантацией КД для пациентов с одним и более фактором риска ВСС [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГКМП характеризуется значительной гетерогенностью морфологических вариантов и клинического течения. При выявлении гипертрофии ЛЖ необ-

ходимо исключать фенокопии ГКМП. МРТ необходима при недостаточной визуализации с помощью ЭхоКГ. При симптомной обструктивной ГКМП необходимо медикаментозное лечение; инвазивная тактика должна обсуждаться при отсутствии эффекта лекарственной терапии. Антикоагулянты должны назначаться всем больным с фибрилляцией предсердий. Пациентам с высоким риском ВСС показана имплантация КД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Arbelo E., Protonotarios A., Gimeno J.R., Arbustini E., Barriales-Villa R., Basso C., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023; 44(37): 3503-3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194
- Elliott P., Andersson B., Arbustini E., Bilinska Z., Cecchi F., Charron P., et al. Classification of the cardiomyopathies: A position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008; 29(2): 270-276. doi: 10.1093/eurheartj/ehm342
- Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолова Н.А., Александрова С.А., Берсенева М.И., Гордеев М.Л., и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26(5): 4541. [Gabrusenko S.A., Gudkova A.Ya., Kozioolova N.A., Alexandrova S.A., Berseneva M.I., Gordeev M.L., et al. 2020 clinical practice guidelines for hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021; 26(5): 4541. (In Russ.).] doi: 10.15829/1560-4071-2021-4541
- Maron B.J., Rowin E.J., Maron M.S. Global burden of hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 2018; 6: 376-378. doi: 10.1016/j.jchf.2018.03.004
- Ommen S.R., Mital S., Burke M.A., Day S.M., Deswal A., Elliott P., et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2020; 142(25): e558-e631. doi: 10.1161/CIR.0000000000000937
- Westphal J.G., Rigopoulos A.G., Bakogiannis C., Ludwig S.E., Mavrogeni S., Bigalke B., et al. The MOGE(S) classification for cardiomyopathies: Current status and future outlook. *Heart Fail Rev.* 2017; 22(6): 743-752. doi: 10.1007/s10741-017-9641-4
- Stafford F., Thomson K., Butters A., Ingles J. Hypertrophic cardiomyopathy: Genetic testing and risk stratification. *Curr Cardiol Rep.* 2021; 23: 9. doi: 10.1007/s11886-020-01437-4
- Ahluwalia M., Ho C.Y. Cardiovascular genetics: The role of genetic testing in diagnosis and management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2021; 107: 183-189. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316798
- Ingles J., Burns C., Bagnall R.D., Lam L., Yeates L., Sarina T., et al. Nonfamilial hypertrophic cardiomyopathy: Prevalence, natural history, and clinical implications. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017; 10(2): e001620. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001620
- Maron B.J. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 655-668. doi: 10.1056/NEJMra1710575
- Abbas M.T., Baba Ali N., Farina J.M., Mahmoud A.K., Pereyra M., Scalia I.G., et al. Role of genetics in diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: A glimpse into the future. *Biomedicines.* 2024; 12(3): 682. doi: 10.3390/biomedicines12030682
- Marian A.J. Molecular genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res.* 2021; 128: 1533-1553. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318346
- Bonaventura J., Polakova E., Vejtaso V., Veselka J. Genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 10401. doi: 10.3390/ijms221910401
- Ingles J., Goldstein J., Thaxton C., Caleshu C., Corty E.W., Crowley S.B., et al. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ Genom Precis Med.* 2019; 12(2): e002460. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002460
- Chiswell K., Zaininger L., Semsarian C. Evolution of genetic testing and gene therapy in hypertrophic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis.* 2023; 80: 38-45. doi: 10.1016/j.pcad.2023.04.009
- Litt M.J., Ali A., Reza N. Familial hypertrophic cardiomyopathy: Diagnosis and management. *Vasc Health Risk Manag.* 2023; 19: 211-221. doi: 10.2147/VHRM.S365001
- Guo G., Wang L., Li X., Fu W., Cao J., Zhang J., et al. Enhanced myofilament calcium sensitivity aggravates abnormal calcium handling and diastolic dysfunction in patient-specific induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes with MYH7 mutation. *Cell Calcium.* 2024; 117: 102822. doi: 10.1016/j.ceca.2023.102822
- Helms A.S., Alvarado F.J., Yob J., Tang V.T., Paganini F., Russell M.W., et al. Genotype-dependent and -independent calcium signaling dysregulation in human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2016; 134(22): 1738-1748. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020086
- Wang Y., Jia H., Song J. Accurate classification of non-ischemic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep.* 2023; 25: 1299-1317. doi: 10.1007/s11886-023-01944-0
- Neubauer S., Kolm P., Ho C.Y., Kwong R.Y., Desai M.Y., Dolman S.F., et al. Distinct subgroups in hypertrophic cardiomyopathy in the NHLBI HCM registry. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(19): 2333-2345. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1057
- Cianci V., Forzese E., Sapienza D., Cardia L., Cianci A., Germanà A., et al. Morphological and genetic aspects for post-mortem diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(2): 1275. doi: 10.3390/ijms25021275
- Yang K., Song Y.Y., Chen X.Y., Wang J.X., Li L., Yin G., et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: Prevalence, cardiac magnetic resonance characteristics, and prognosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020; 21(12): 1341-1350. doi: 10.1093/ehjci/jeaa246y
- Zhang M., Sun X.L., Wu G.X., Wang D., Wang L.M., Wang J.Z., et al. [Clinical and genetic characteristics of different types of non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy].

- Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2021; 49(6): 593-600. (In Chinese). doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20210118-00056
24. Rowin E.J., Maron B.J., Haas T.S., Garberich R.F., Wang W., Link M.S., et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: Implications for risk stratification and management. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(7): 761-773. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.063
25. Li J., Fang J., Liu Y., Wei X. Apical hypertrophic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnosis and management. *Clin Res Cardiol.* 2024; 113(5): 680-693. doi: 10.1007/s00392-023-02328
26. Maron B.J., Rowin E.J., Maron M.S. Hypertrophic cardiomyopathy: New concepts and therapies. *Annu Rev Med.* 2022; 73: 363-375. doi: 10.1146/annurev-med-042220-021539
27. Jain C.C., Newman D.B., Geske J.B. Mitral valve disease in hypertrophic cardiomyopathy: Evaluation and management. *Curr Cardiol Rep.* 2019; 21: 136. doi: 10.1007/s11886-019-1231-8
28. Sherrid M.V., Balam S., Kim B., Axel L., Swistel D.G. The mitral valve in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A test in context. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 1846-1858. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.071
29. Jain P., Patel P.A., Fabbro M. Hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular outflow tract obstruction: Expecting the unexpected. *J Cardiothorac Vasc Anest.* 2018; 32(1): 467-477. doi: 10.1053/j.jvca.2017.04.054
30. Lentz Carvalho J., Schaff H.V., Morris C.S., Nishimura R.A., Ommen S.R., Maleszewski J.J., et al. Anomalous papillary muscles-Implications in the surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022; 163(1): 83-89.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.04.007
31. Seferović P.M., Polovina M., Bauersachs J., Arad M., Ben Gal T., Lund L.H., et al. Heart failure in cardiomyopathies: A position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(5): 553-576. doi: 10.1002/ejhf.1461
32. Rowin E.J., Maron B.J., Carrick R.T., Patel P.P., Koethe B., Wells S., et al. Outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(24): 3033-3043. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.045
33. Sherrid M.V., Massera D. Risk stratification and hypertrophic cardiomyopathy subtypes. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(19): 2346-2349. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.020
34. Inagaki N., Hayashi T., Takei Y., Tanimoto K., Chikamori T., Kimura A. Clinical and genetic backgrounds of hypertrophic cardiomyopathy with mid-ventricular obstruction. *J Hum Genet.* 2018; 63(12): 1273-1276. doi: 10.1038/s10038-018-0509-9
35. Chung H., Kim Y., Cho S.M., Lee H.J., Park C.H., Kim J.Y., et al. Differential contributions of sarcomere and mitochondria-related multigene variants to the endophenotype of hypertrophic cardiomyopathy. *Mitochondrion.* 2020; 53: 48-56. doi: 10.1016/j.mito.2020.04.010
36. Cui H., Schaff H.V., Lentz Carvalho J., Nishimura R.A., Geske J.B., Dearani J.A., et al. Myocardial histopathology in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77(17): 2159-2170. doi: 10.1016/j.jacc.2021.03.008
37. Sedaghat-Hamedani F., Kayvanpour E., Tugrul O.F., Lai A., Amr A., Haas J., et al. Clinical outcomes associated with sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: A meta-analysis on 7675 individuals. *Clin Res Cardiol.* 2018; 107(1): 30-41. doi: 10.1007/s00392-017-1155-5
38. Coleman J.A., Ashkir Z., Raman B., Bueno-Orovio A. Mechanisms and prognostic impact of myocardial ischaemia in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imag.* 2023; 39: 1979-1996. doi: 10.1007/s10554-023-02894-y
39. Maron B.J., Rowin E.J., Udelson J.E., Maron M.S. Clinical spectrum and management of heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail.* 2018; 6: 353-363. doi: 10.1016/j.jchf.2017.09.011
40. Geske J.B., Ong K.C., Siontis K.C., Hebl V.B., Ackerman M.J., Hodge D.O., et al. Women with hypertrophic cardiomyopathy have worse survival. *Eur Heart J.* 2017; 38(46): 3434-3440. doi: 10.1093/eurheartj/ehx527
41. Covella M., Rowin E.J., Hill N.S., Preston I.R., Milan A., Opotowsky A.R., et al. Mechanism of progressive heart failure and significance of pulmonary hypertension in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2017; 10(4): e003689. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003689
42. Du M., Wang X., Zhang A., Li F., Yi M. Prognostic effect of atrial fibrillation on survival in patients with hypertrophic cardiomyopathy: A meta-analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2023; 18(1): 196. doi: 10.1186/s13019-023-02299-x
43. Rowin E.J., Sridharan A. Thinking outside the heart to treat atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9: e016260. doi: 10.1161/JAHA.120.016260
44. Rowin E.J., Hausvater A., Link M.S., Abt P., Gionfriddo W., Wang W., et al. Clinical profile and consequences of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2017; 136(25): 2420-2436. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029267
45. Brignole M., Cecchi F., Anastakis A., Crotti L., Deharo J.C., Elliott P.M., et al. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy (part II): An expert consensus statement on the diagnosis and management. *Int J Cardiol.* 2023; 370: 330-337. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.10.153
46. Finocchiaro G., Sheikh N., Biagini E., Papadakis M., Maurizi N., Sinagra G., et al. The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2020; 17(1): 142-151. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.07.019
47. Leapheart D., Waring A., Suranyi P., Fernandes V. Call a spade a spade: Missed diagnosis of apical hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med Sci.* 2019; 358(4): 299-303. doi: 10.1016/j.amjms.2019.07.002
48. Huang G., Fadl S.A., Sukhotski S., Matesan M. Apical variant hypertrophic cardiomyopathy "multimodality imaging evaluation". *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020; 36(3): 553-561. doi: 10.1007/s10554-019-01739-x
49. De Maria E., Borghi A., Tonelli L., Selvatici R., Cappelli S., Gualandi F. Brugada ECG pattern in hypertrophic cardiomyopathy: Brugada phenocopy or overlapping syn-

drome? *J Electrocardiol.* 2021; 69: 132-135. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2021.10.004

50. Patel H., Ko N.L.K., Kumar S., Gros B. «Acing» the hidden spade: Review of diagnosis, follow-up, prognosis, and various associations of apical variant hypertrophic cardiomyopathy. *Cureus.* 2019; 11(1): e3979. doi: 10.7759/cureus.3979

51. Pieske B., Tschöpe C., de Boer R.A., Fraser A.G., Anker S.D., Donal E., et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: The HFA-PEFF diagnostic algorithm: A consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019; 40(40): 3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641

52. Rowin E.J., Maron B.J., Maron M.S. The hypertrophic cardiomyopathy phenotype viewed through the prism of multimodality imaging: Clinical and etiologic implications. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2020; 13: 2002-2016. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.09.020

53. Rowin E.J., Maron B.J., Chokshi A., Kannappan M., Arkun K., Wang W., et al. Clinical spectrum and management implications of left ventricular outflow obstruction with mild ventricular septal thickness in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2018; 122(8): 1409-1420. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.06.055

54. Miller R.J.H., Heidary S., Pavlovic A., Schlachter A., Dash R., Fleischmann D., et al. Defining genotype-phenotype relationships in patients with hypertrophic cardiomyopathy using cardiovascular magnetic resonance imaging. *PLoS One.* 2019; 14(6): e0217612. doi: 10.1371/journal.pone.0217612

55. Weissler-Snir A., Dorian P., Rakowski H., Care M., Spears D. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in hypertrophic cardiomyopathy – Are there predictors of appropriate therapy? *Heart Rhythm.* 2021; 18: 63-70. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.08.009

56. Amano Y., Kitamura M., Takano H., Yanagisawa F., Tachi M., Suzuki Y., et al. Cardiac MR imaging of hypertrophic cardiomyopathy: Techniques, findings, and clinical relevance. *Magn Reson Med Sci.* 2018; 17(2): 120-131. doi: 10.2463/mrms.rev.2017-0145

57. Szabo L., Brunetti G., Cipriani A., Juhasz V., Graziano F., Hirschberg K., et al. Certainties and uncertainties of cardiac magnetic resonance imaging in athletes. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022; 9(10): 361. doi: 10.3390/jcdd9100361

58. Шаяхметова С.В., Синицын В.Е., Афанасьев А.В. Магнитно-резонансная томография сердца при гипертрофической кардиомиопатии: диагностические возможности, применение в клинической практике, прогностическая значимость. *Российский кардиологический журнал.* 2019; 24(12): 131-136. [Shayakhmetova S.V., Sinitsyn V.E., Afanasyev A.V. Cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Diagnostic and prognostic value. *Russian Journal of Cardiology.* 2019; 24(12): 131-136. (In Russ.).] doi: 10.15829/1560-4071-2019-12-131-136

59. Sawan M.A., Prabakaran S., D'Souza M., Behbahani-Nejad O., Gold M.E., Williams B.R., et al. A systematic

review of present and future pharmaco-structural therapies for hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2024; 47(1): e24207. doi: 10.1002/clc.24207

60. Olivotto I., Oreziak A., Barriales-Villa R., Abraham T.P., Masri A., Garcia-Pavia P., et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020; 396(10253): 759-769. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X

61. Zhang H., Yu C., Cheng Y., Chen Z., Chen M., He W., et al. Clinical trials in hypertrophic cardiomyopathy therapy: A comprehensive analysis of trials registered in global clinical databases. *Drug Des Devel Ther.* 2023; 17: 1863-1877. doi: 10.2147/DDDT.S413136

62. Hodges K., Rivas C.G., Aguilera J., Borden R., Alashi A., Blackstone E.H., et al. Surgical management of left ventricular outflow tract obstruction in a specialized hypertrophic obstructive cardiomyopathy center. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 157(6): 2289-2299. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.11.148

63. Batzner A., Pfeiffer B., Neugebauer A., Aicha D., Blank C., Seggewiss H. Survival after alcohol septal ablation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72: 3087-3094. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.064

64. Yokoyama Y., Shimoda T., Shimada Y.J., Shimamura J., Akita K., Yasuda R., et al. Alcohol septal ablation versus surgical septal myectomy of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2023; 63(3): ezad043. doi: 10.1093/ejcts/ezad043

65. Nguyen A., Schaff H.V., Hang D., Nishimura R.A., Geske J.B., Dearani J.A., et al. Surgical myectomy versus alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A propensity score-matched cohort. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 157(1): 306-315.e3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.062

66. Bytyci I., Nistri S., Morner S., Henein M.Y. Alcohol septal ablation versus septal myectomy treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2020; 9: 3062. doi: 10.3390/jcm9103062

67. Lyu S.Q., Zhu J., Wang J., Wu S., Zhang H., Shao X.H., et al. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonist in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *Thromb J.* 2024; 22(1): 2. doi: 10.1186/s12959-023-00562-8

68. Olivotto I., Camici P.G., Merlini P.A., Rapezzi C., Patten M., Climent V., et al. Efficacy of ranolazine in patients with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: The RESTYLE-HCM randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail.* 2018; 11(1): e004124. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004124

69. O'Mahony C., Jichi F., Pavlou M., Monserrat L., Anastakis A., Rapezzi C., et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J.* 2014; 35(30): 2010-2020. doi: 10.1093/eurheartj/ehz439

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторе

Енисеева Елена Сергеевна – к.м.н., доцент, должность, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия); должность, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0002-9069-3570

Для переписки

Енисеева Елена Сергеевна, eniseeva-irk@yandex.ru

Получена 24.07.2024
Принята 09.08.2024
Опубликована 10.09.2024

Conflict of interest

The author declares no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The author declares no external funding for the study and publication of the article.

Information about the author

Elena S. Eniseeva – Cand. Sci. (Med.), Docent, должность, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileyny, 100, Russian Federation); должность, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0002-9069-3570

Corresponding author

Elena S. Eniseeva, eniseeva-irk@yandex.ru

Received 24.07.2024
Accepted 09.08.2024
Published 10.09.2024