

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Ватутин Н. Т.¹, Тарадин Г. Г.¹, Марон М. С.²

Настоящий обзор посвящен описанию генетических изменений, патогенетических механизмов и патофизиологии гипертрофической кардиомиопатии на основе анализа последних опубликованных данных. Приведены современные данные о роли выявленных многочисленных мутаций структурных, сократительных и регуляторных белков саркомера в патогенезе кардиомиопатии. Освещены основные гипотезы патогенетического процесса, особое внимание уделено нарушению регуляции обмена кальция. Подчеркнута важность проведения генетического тестирования у больных гипертрофической кардиомиопатией и их родственников.

В обзоре обсуждаются основные патофизиологические характеристики заболевания с позиции их диагностической, клинической и прогностической значимости. Кроме описания патофизиологических особенностей, в частности, обструкции выносящего тракта левого желудочка, диастолической дисфункции, ишемии миокарда и нарушений ритма сердца, подчеркнута взаимосвязь этих нарушений с клинической картиной, а также роль современных методов исследования (позитронно-эмиссионная и компьютерная томография) в ранней диагностике и мониторингировании клинического течения заболевания.

Российский кардиологический журнал 2014, 5 (109): 35–42

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, генетические мутации, патогенез, патофизиология.

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина; ²Tufts University School of Medicine, Hypertrophic Cardiomyopathy Center, Boston, Massachusetts, USA.

Ватутин Н. Т. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1, Тарадин Г. Г.* — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 1, Марон М. С. (Martin S. Maron) — Assistant Professor, Director of Hypertrophic Cardiomyopathy Center.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): taradin@inbox.ru

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, МУН7 — тяжелая цепь β -миозина, МУВЕР3 — миозин-связывающий протеин С, ВСС — внезапная сердечная смерть, Ca^{2+} — кальций, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, СН — сердечная недостаточность, МК — митральный клапан, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 01.10.2013

Рецензия получена 11.11.2013

Принята к публикации 18.10.2013

HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY: GENETIC ALTERATIONS, PATHOGENESIS AND PATHOPHYSIOLOGY

Vatutin N. T.¹, Taradin G. G.¹, Maron M. S.²

The review is dedicated to the description of genetic alterations, pathogenetic mechanisms and pathophysiology of hypertrophic cardiomyopathy, based on the analysis of current up to date information. A contemporary data is provided on the role a plenty discovered mutations of structural, contractile and regulatory sarcomere proteins in cardiomyopathy. The main hypotheses of pathogenetic processes are highlighted, especially the disordered calcium exchange. The importance of genetic testing of patients with hypertrophic cardiomyopathy and their relatives is underlined.

The review concerns the basic pathophysiologic characteristics of the disease according to their diagnostic, clinical and prognostic value. Except the description of pathophysiologic properties, as a matter of fact, the obstruction of outflow in the left ventricle, diastolic dysfunction, myocardial ischemia and rhythm disorders, the

connection of these conditions is underlined to clinical picture, and the role of contemporary instrumental diagnostic methods (positron-emission tomography, computed tomography) in early diagnostic and monitoring of the disease.

Russ J Cardiol 2014, 5 (109): 35–42

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, genetic mutations, pathogenesis, pathophysiology

¹Donetsk State Medical University n.a. M. Gorkiy, Donetsk, Ukraine; ²Tufts University School of Medicine, Hypertrophic Cardiomyopathy Center, Boston, Massachusetts, USA.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) представляет собой наследуемое заболевание сердечной мышцы, характеризующееся выраженной гипертрофией преимущественно левого желудочка (ЛЖ) с отсутствием дилатации камер сердца без признаков другой кардиальной патологии или системных заболеваний, ответственных за развитие гипертрофии [1–4]. В среднем распространенность ГКМП оценивается как 1:500 человек [1, 4].

Несмотря на простое определение и относительно несложную диагностику этой формы кардиомиопатии, интерес к её изучению продолжает расти, что обусловлено целым рядом причин. В частности, к настоящему времени у больных ГКМП идентифицировано более 1400 различных генных мутаций,

преимущественно белков саркомеров, что предполагает наличие генетической гетерогенности этого заболевания [4–6]. С момента первого описания мутации гена тяжелой цепи β -миозина, произошел своеобразный “исследовательский прорыв, определяющий генетический субстрат заболевания, сопровождавшийся существенным оптимизмом и ожиданиями, что мутационный анализ сможет революционизировать представление о ГКМП в отношении диагноза, предсказания клинического течения, а также направления лечения этой патологии” [5].

Тем не менее, открытые многочисленные генные мутации не позволяют ответить на целый ряд важных вопросов. В частности, не обнаружено достоверных корреляций между генетическими дефектами и вари-

антами фенотипических проявлений заболевания. До сих пор непонятно, почему, несмотря на наследственный тип кардиомиопатии, не во всех случаях выявленных генетических дефектов и не у всех прямых родственников больных наблюдается развитие ГКМП. Обозначена даже новая категория пациентов: “генотип-позитивный и фенотип-негативный” [7, 8]. Более того, не выясненным остается вопрос времени и факторов, определяющих клинические проявления заболевания в случаях выявления генетически мутированных белков саркомера при рождении и в течение жизни.

Точное и полное представление о патофизиологических особенностях ГКМП необходимо для понимания клинической картины заболевания, своевременной его диагностики, мониторингирования процесса развития и, прежде всего, выработки адекватных лечебных подходов.

Настоящий обзор посвящен описанию генетических изменений, патогенетических механизмов и патофизиологии ГКМП на основе анализа последних опубликованных данных.

Таблица 1

Мутированные молекулярные субстраты при гипертрофической кардиомиопатии

Доказанная патогенность мутаций	Код гена
Толстый филамент	
Тяжелая цепь β -миозина	MYH7
Регуляторная легкая цепь миозина	MYL2
Основная легкая цепь миозина	MYL3
Тонкий филамент	
Кардиальный тропонин Т	TNNT2
Кардиальный тропонин I	TNNI3
Кардиальный тропонин С	TNNC1
α -тропомиозин	TPM1
α -кардиальный актин	ACTC
Промежуточный филамент	
Кардиальный миозин-связывающий протеин С	MYBSP3
Z-диск	
α -актинин 2	ACTN2
Миозенин 2	MYOZ2
Предполагаемая патогенность мутаций	
Толстый филамент	
Тяжелая цепь α -миозина	MYH6
Титин	TTN
Z-диск	
Мышечный протеин LIM	CSRP3
Телетонин	TCAP
Винкулин/метавинкулин	VCL
Регуляция кальция	
Кальсеквестрин	CASQ2
Соединительный белок 2 (юнктофилин 2)	JPH2

Примечание: адаптировано из B. J. Maron et al. (2012) [5].

Генетические изменения

В 1990г впервые была описана мутация гена тяжелой цепи β -миозина (MYH7), некоторое время считавшаяся единственной причиной развития этой формы кардиомиопатии [9]. Спустя чуть меньше четверти столетия интенсивных поисков обнаружена весьма “обширная и ошеломительная гетерогенность генетического субстрата ГКМП” [5]. К настоящему времени у больных ГКМП выявлено как минимум 13 генов с более чем 1400 мутациями, экспрессированными преимущественно или исключительно в тканях сердца, вызывающих это заболевание (табл. 1) [5, 8].

Генетическое тестирование 10 наиболее часто встречаемых генов дает возможность поставить генетический диагноз примерно у 60% пациентов, членов семей больных ГКМП, причем обнаруживаемые генные мутации ответственны за кодирование в основном протеинов толстых и тонких миофиламентов саркомера или прилегающих Z-дисков (рис. 1) [6, 8, 10, 11].

У больных с позитивным генетическим тестом примерно в 70–80% случаев обнаружены мутации доказанной или сомнительной патогенности в двух наиболее часто встречаемых генах — тяжелой цепи β -миозина (MYH7) и миозин-связывающем протеине С (MYBSP3), в то время как мутации других генов, включая тропонин Т, тропонин I, α -тропомиозин и α -кардиальный актин, ответственны за патологию лишь малой части больных (1–5%) [5, 6, 12, 13].

Интересно, что до настоящего времени не выявлено достоверных корреляций между генными мутациями и соответствующими фенотипическими проявлениями заболевания, что, вероятно, связано с генетической и клинической гетерогенностью, наблюдаемой при ГКМП [12, 14, 15]. Всё же полагают, что более тяжелое течение кардиомиопатии, оцениваемое по частоте сердечно-сосудистой летальности, нарушений мозгового кровообращения, прогрессированию заболевания и выраженности систолической дисфункции ЛЖ, чаще наблюдается у больных ГКМП с мутациями саркомеров, чем среди пациентов без выявленных генетических дефектов [14, 16]. Причем, больные с более чем одной мутацией (примерно 5% всех случаев) имеют более тяжелое течение болезни, особенно при наличии тройных мутаций и гомозиготности [17].

Мутации генов, кодирующих молекулы, которые взаимодействуют с белками саркомера, в последние годы детально изучаются на их взаимосвязь с ГКМП [14]. При этом большое внимание сфокусировано на протеинах, представленных в Z-диске, соединяющего саркомеры друг с другом. К настоящему времени уже идентифицированы изменения в генах, кодирующих, в частности, титин (TTN), мышечный протеин LIM (CSRP), телетонин (TCAP) и миозенин 2 (MYOZ2), вызывающие развитие заболевания

действию [27]. Экспериментальные модели ГКМП выявляют изменение содержания внутриклеточного Ca^{2+} , включая снижение его уровня в саркоплазматическом ретикулеуме и увеличение концентрации катионов в диастолу [23, 28]. Нарушения регуляции Ca^{2+} в экспериментальных условиях предшествуют гипертрофическому ремоделированию миокарда, а результаты долгосрочных исследований свидетельствуют, что ранние фармакологические коррекции, нормализующие дисрегуляцию обмена Ca^{2+} , замедляют развитие и выраженность гипертрофии миокарда [14].

Недавно F. Lan et al. (2013) предположили, что нарушение обмена Ca^{2+} в целом и повышение его концентрации внутри клетки являются центральными механизмами в патогенезе ГКМП [24]. В связи с этими биохимическими и клиническими данными возникает вопрос, какие именно патогенетические механизмы активируются вследствие нарушения регуляции Ca^{2+} в миоцитах при этом заболевании?

В последние годы накоплено множество научных доказательств, подтверждающих, что мутации белков саркомеров, в частности тонких филаментов (например, мутации кардиального тропонина Т), в действительности повышают чувствительность контрактильных элементов к Ca^{2+} и усиливают силу сокращения [29, 30]. Биофизический анализ мутированных белков саркомера, являющихся “гиперконтрактивными”, с завышенными энергетическими затратами для продукции силы сокращения, привел исследователей к более специфической гипотезе: молекулярная основа ГКМП представлена клеточным энергетическим дефицитом, в результате неэкономной функции саркомеров [30, 31]. Измененные биофизические силы и дисбаланс внутриклеточного Ca^{2+} в миоцитах наряду с возросшими энергетическими потребностями подвергают миоциты при ГКМП усиленному стрессовому воздействию.

Среди гипотез, объясняющих взаимосвязь между мутациями белков саркомера и развитием морфологических изменений при ГКМП, наиболее убедительной считается следующая. Мутации вызывают нарушения контрактильности миоцитов, что приводит к диастолической и систолической дисфункции миокарда, вызывая повышенный стресс стенок желудочков, снижение ударного объема и, в свою очередь, активирует стресс-индуцированные трофические и митотические факторы (ангиотензин-превращающий фермент 1, ангиотензин 2, инсулиновый фактор роста 1, трансформирующий фактор роста- β , фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и эндотелин). Эти факторы способствуют увеличению входа Ca^{2+} в клетку и активации транскрипционных путей, которые приводят к различным гистологическим и структурным фенотипам ГКМП, включая гипертрофию миокарда, разнонаправленное расположение миоцитов и интерстициальный фиброз [32].

Основная проблема, связанная с приведенной гипотезой, обусловлена тем, что не все мутации приводят к гипоконтрактивности миокарда, так как дефекты регуляторных белков некоторых тонких филаментов (например, тропонина I или α -тропомиозина) в действительности увеличивают силу сокращения. Таким образом, снижение контрактильности *per se* не может быть единственным стимулом для развития гипертрофии. В экспериментальных альтернативных моделях, при которых отмечалось увеличение силы сокращения, индуцированная гипертрофия являлась прямым последствием состояния гиперконтрактивного состояния миокарда [32].

И, наконец, предложена модель, объясняющая версии как гипо-, так и гиперконтрактивности миокарда, обнаруженные в предыдущих вариантах: гипотеза “энергетической недостаточности” (energy compromise). Например, миозиновая АТФ-аза потребляет как минимум 70% гидролиза АТФ в кардиомиоцитах и изменение либо самого механизма, либо его регуляции может нарушать эффективность потребления АТФ саркомерами [33]. У больных ГКМП отмечено уменьшение соотношения креатинфосфата к АТФ, являющегося индикатором энергетического состояния сердечной мышцы. Такое неэффективное потребление АТФ обуславливает необходимость большему количеству энергии генерировать ту же силу сокращения [32].

Таким образом, открытие различных мутаций у больных ГКМП предоставило не только дополнительную диагностическую возможность, но и расширило понимание молекулярного патогенеза заболевания [34]. Благодаря результатам экспериментальных и клинических исследований, появляются представления, позволяющие установить взаимосвязь того или иного варианта мутации с фенотипом кардиомиопатии. Использование полученных знаний имеет важное практическое значение в перспективе для замедления развития и даже превентивирования ГКМП у лиц с выявленными мутациями.

Генетическое тестирование

При диагностике наследственных заболеваний генетические тесты обладают рядом неоспоримых преимуществ. Генетические тесты не требуют обработки образцов, полученных инвазивным методом, имеют высокую точность и могут быть выполнены в ситуациях вне зависимости от проявлений симптомов заболевания, что приобретает важное диагностическое значение в случаях без выраженной гипертрофии миокарда [35, 36].

Генетическое тестирование для постановки окончательного диагноза следует предлагать всем больным ГКМП, так как мутации генов, кодирующих протеины саркомеров, идентифицируют у 60% больных с семейным анамнезом и у 40% — в спорадических случаях заболевания [36, 37].

Более того, тестирование, основанное на ДНК-анализе, нередко позволяет выявить новые типы последовательности аминокислотных остатков с невыясненной патогенностью (“варианты неопределенной значимости”) [5, 6, 10, 11].

Многие авторы считают обоснованным проведение генетического тестирования всех членов семьи больного ГКМП, даже без гипертрофии ЛЖ, но имеющих риск развития заболевания [6, 8, 38]. В случаях выявления у больного патогенной мутации с фенотипическими признаками кардиомиопатии, однозначно необходимо определение генетического статуса остальных членов семьи. Такой подход позволяет избежать обоснованной тревоги среди родственников, ассоциированной с вероятностью заболевания, и исключить необходимость проведения генетического скрининга в будущем [5, 6, 10, 11, 39].

Патофизиология

Патофизиологические особенности течения и прогрессии ГКМП представлены цепью взаимодействующих между собой событий и включают (рис. 2) [40]:

- Обструкцию выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ);
- Диастолическую дисфункцию;
- Ишемию миокарда и снижение коронарного резерва;
- Нарушения ритма.

Обструкция выносящего тракта левого желудочка

Общепринято считать, что субаортальный градиент и связанное с ним увеличение внутрисердечного давления ЛЖ, отражает настоящий механический импеданс к выносящему тракту, а обструкция ВТЛЖ имеет важное прогностическое значение у больных ГКМП [41, 42]. Проведенные многоцентровые исследования показали, что обструкция ВТЛЖ является независимым, долгосрочным и решающим фактором прогрессирования сердечной недостаточности (СН) при этой кардиомиопатии, хотя и имеет слабую взаимосвязь с ВСС. Принципиальное решение вопроса о выборе тактики лечения больных основывается на выявлении наличия, степени выраженности субаортального градиента и симптомов СН [41, 43].

Значительная часть больных ГКМП восприимчивы к физиологически провоцируемому градиенту ВТЛЖ при стрессовом воздействии, включая многих лиц без систолического переднего движения митрального клапана (МК) или обструкции выносящего тракта в состоянии покоя [41, 42].

С точки зрения гемодинамики ГКМП является преимущественно необструктивным заболеванием, при котором у большинства больных (примерно 70%) отсутствует градиент давления в ВТЛЖ в состоянии покоя [2, 41, 43]. Таким образом, у трети пациентов отмечается обструкция в базальном состоянии (значение градиента ≥ 30 мм рт.ст.). Другая треть имеет лабильный, физиологически

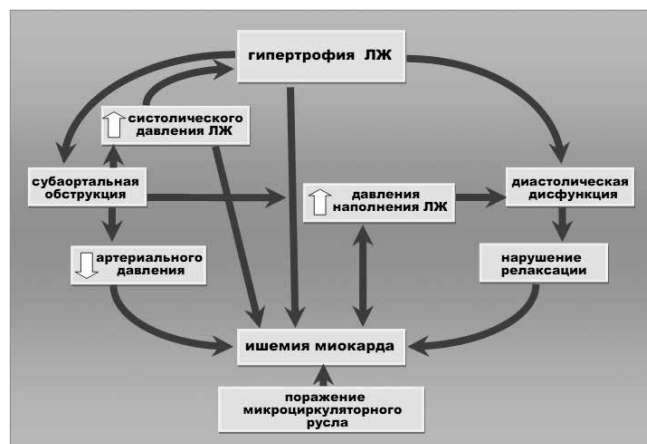


Рис. 2. Патофизиологические и гемодинамические особенности при гипертрофической кардиомиопатии.

Примечание: адаптировано из L. C. Poliac et al. (2006) [40].

Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

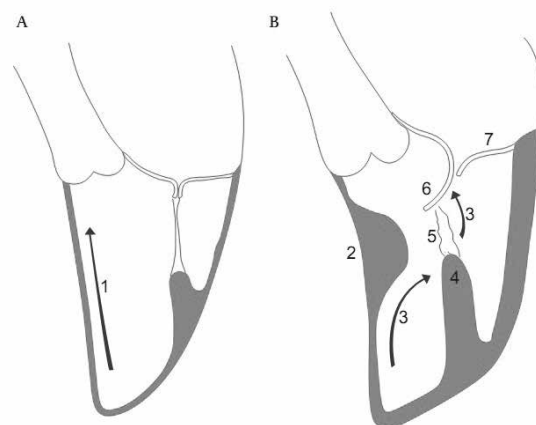


Рис. 3. Схематическое изображение структурных и гемодинамических изменений при гипертрофической кардиомиопатии.

Примечание: при гипертрофической кардиомиопатии с обструкцией наблюдаются смещение папиллярных мышц кпереди, ослабление сухожильных хорд, увеличение передней створки митрального клапана. Систолический кровоток направлен в задне-латеральную сторону и, тем самым, вызывает подтягивание передней створки в сторону выносящего тракта левого желудочка. А — норма; В — гипертрофическая кардиомиопатия; 1 — нормальное направление кровотока; 2 — гипертрофия межжелудочковой перегородки; 3 — задне-латеральное направление кровотока; 4 — переднее смещение папиллярной мышцы; 5 — ослабление натяжения сухожильных хорд; 6 — увеличение передней створки митрального клапана; 7 — ограничение подвижности задней створки митрального клапана.

Адаптировано из J. Ten Berg et al. (2010) [44].

провоцируемый градиент (≥ 30 мм рт.ст. в покое и ≥ 30 мм рт.ст. после физиологической провокации). И, наконец, последняя треть больных имеет необструктивную форму кардиомиопатии (значение градиента ≥ 30 мм рт.ст. как в покое, так и после провокации). Значительный градиент давления ≥ 50 мм рт.ст. в покое или после проведенных проб представляет критическое значение для решения принципиального вопроса о хирургическом вмешательстве, особенно в тех случаях, если симптомы

не поддаются коррекции терапевтическими методами [4, 43].

Обструкция при ГКМП определяется рядом структурных изменений, включая уменьшение площади ВТЛЖ, выпячивание гипертрофированной межжелудочковой перегородки по направлению к выносящему тракту, смещение вперед створок МК в сочетании с гипердинамичным изгнанием крови из ЛЖ (эффект Вентури) и подтягиванием аппарата МК к межжелудочковой перегородке (рис. 3) [44].

Градиент в ВТЛЖ при ГКМП может самопроизвольно меняться и существенно варьировать при гидратации, приеме обильной пищи, а также после умеренного количества алкоголя [41, 42]. Ранее было установлено, что обструкция ВТЛЖ при ГКМП увеличивается при снижении постнагрузки, вызванной приемом нитроглицерина, и усилении сократимости миокарда при введении препаратов дигиталиса и β -агонистов. С другой стороны, обструкция выносящего тракта уменьшается или даже нивелируется за счет усиления постнагрузки (введение α -адреномиметиков, инфузий растворов и пр.). С диагностической точки зрения важно отметить, что фармакологические пробы для индукции градиента давления не физиологичны и не получили широкого применения в клинической практике. На основании крупного исследования M. Maron et al. (2006) сделали вывод, что проба с физической нагрузкой является адекватным и клинически применимым методом для определения распространенности, клинического профиля и выраженности обструкции ВТЛЖ [43].

Градиент обструкции обуславливает систолический шум изгнания крови, выслушиваемый у левого края грудины и на верхушке сердца, который может выявляться в положении лежа, при провокации физической нагрузкой или пробе Вальсальвы, а уменьшаться при приседании. Систолическое переднее движение МК ответственно не только за субаортальную обструкцию, но также и за сопутствующую митральную регургитацию вследствие неполного смыкания самих створок [42]. Осложнения заболевания, связанные с хроническим градиентом давления, такие как прогрессирующая СН, вероятно, опосредованы увеличенным стрессом стенок ЛЖ, ишемией миокарда и, в конце концов, гибелью кардиомиоцитов и замещением их фиброзной тканью [40].

Диастолическая дисфункция

Диастолическая дисфункция обусловлена многими причинами и представляет одну из главных патофизиологических особенностей при ГКМП, характеризующихся нарушением релаксации желудочков и увеличением жесткости стенок камер сердца [4]. Нарушения диастолического расслабления и наполнения наблюдаются примерно у 80% больных ГКМП и представляют важный фактор оценки кли-

нического течения заболевания, особенно в случаях без обструкции ВТЛЖ [2].

Фаза изоволюмического расслабления в течение диастолы существенно удлинена и сопровождается снижением скорости и объема наполнения ЛЖ. Как следствие, отмечается компенсаторное усиление систолы предсердий к общему наполнению желудочков. Повышенное конечно-диастолическое давление ЛЖ при любых показателях конечно-диастолического объема негативно отражается на градиенте давления коронарной перфузии в диастолу. В свою очередь, диффузная ишемия миокарда негативно влияет на его релаксацию и увеличивает жесткость камер [4]. Парадоксально, но выраженность клинических симптомов СН вследствие диастолической дисфункции не прямо взаимосвязаны со степенью гипертрофии ЛЖ. У больных с массивной гипертрофией ЛЖ нарастающие симптомы кардиальной дисфункции выявляются не чаще, чем среди пациентов с меньшей степенью гипертрофии [40].

При физической нагрузке или любом другом варианте катехоламиновой стимуляции, укорочение диастолического периода наполнения наряду с развитием ишемии миокарда нередко вызывают боль в грудной клетке и/или увеличение давления в легочных венах, проявляющиеся симптомами левожелудочковой недостаточности [4].

В связи с важностью ранней диагностики ГКМП особенно у “генотип-позитивных” пациентов с семейным анамнезом без выраженной гипертрофии ЛЖ, данные, свидетельствующие о нарушении диастолической функции, вместе с изменениями структуры, функции МК и подклапанных структур, дилатацией левого предсердия могут расцениваться в качестве ценных диагностических маркеров начинающегося заболевания [21].

Ишемия миокарда и снижение коронарного резерва

Нарушения микроциркуляции и ишемия миокарда отражают взаимосвязь различных механизмов, включая утолщение стенок интрамуральных сосудов с сужением просвета, сниженную артериолярную васкуляризацию по отношению к степени гипертрофии ЛЖ, миокардиальный фиброз, хаотичное расположение кардиомиоцитов и диастолическую дисфункцию [40, 42]. Неспособность коронарного кровотока увеличиваться в соответствии с возросшими потребностями предрасполагает больных ГКМП к ишемии миокарда, что может приводить к синкопальным состояниям, неадекватному ответу артериального давления в ответ на физическую нагрузку, систолической и диастолической дисфункции и ВСС (рис. 4) [45].

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

функцию [45, 46]. Тем не менее, за последние десятилетия, по сравнению с достаточно изученными — обструкцией ВТЛЖ и диастолической дисфункцией — ишемия миокарда все еще не до конца освещена у этой категории больных [4].

Результаты исследований с применением позитронно-эмиссионной (ПЭТ) и магнитно-резонансной томографии показали, что степень дисфункции микроциркуляторного русла у больных ГКМП является независимым прогностическим критерием развития симптомов СН и смертности больных, а выявленные нарушения могут за много лет предшествовать клиническому ухудшению течения болезни [40, 47]. В связи с этим, интересными представляются данные исследования P. Bravo et al. (2012), в котором не обнаружено значимых корреляций между градиентом давления в ВТЛЖ и глобальными параметрами ишемии миокарда, оцениваемых по значениям перфузии, пика миокардиального кровотока и миокардиального резерва на основании результатов ПЭТ. В исследовании проводили сравнение указанных параметров у больных с обструктивной и неструктурной формами ГКМП [48]. В качестве объяснения этого неудивительного результата авторы полагают отсутствие прямой взаимосвязи между миокардиальным процессом (на макроуровне и уровне микроциркуляторного русла) и обструктивным градиентом давления в ВТЛЖ.

Нарушения ритма

У большинства больных ГКМП регистрируется синусовый ритм, однако при амбулаторном мониторинге электрокардиограммы обычно выявляется высокая частота эпизодов суправентрикулярной тахикардии (23–26%), желудочковой экстрасистолы (77–86%), неустойчивой желудочковой тахикардии (14–26%) [49, 50]. Фибрилляция предсердий (ФП) регистрируется в 24–30% случаев и чаще наблюдается у лиц старшего возраста и с увеличенным левым предсердием [44, 50].

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

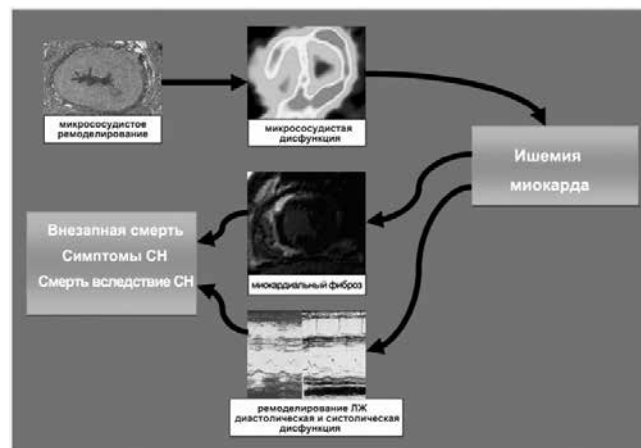


Рис. 4. Каскад патофизиологических событий при гипертрофической кардиомиопатии, приводящих к ишемии миокарда и ее последствиям.

Примечание: адаптировано из M. S. Maron et al. (2009) [45].

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, ЛЖ — левый желудочек.

и прогрессированием заболевания в долгосрочном периоде. Эпизоды пароксизмов ФП могут быть также ответственны за острое ухудшение клинической картины, синкопальные состояния или нарастание выраженности СН вследствие снижения диастолического наполнения и сердечного выброса в результате ускоренного желудочкового ритма и отсутствия систолы предсердий в условиях гипертрофированного, неподатливого и ишемизированного ЛЖ [40, 44].

В заключение следует подчеркнуть, что прорыв в изучении молекулярных особенностей генных мутаций, кодирующих белки саркомеров, приблизил нас к пониманию патогенетического субстрата ГКМП. Учитывая широкую гетерогенность выявленных мутаций и разнообразие фенотипических проявлений, вполне возможно наличие нескольких вариантов одной нозологической сущности. В связи с этим в последние годы большое внимание уделяется выявлению генных изменений у родственников больных ГКМП и тщательному мониторингованию структурных и функциональных особенностей сердца среди пациентов с ранее выявленными генными мутациями даже без выраженной гипертрофии миокарда. Следует также отметить важность понимания патофизиологических особенностей ГКМП с целью ранней диагностики заболевания и выработки адекватной лечебной тактики ведения больных.

Литература

1. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*. 1995; 92: 785–9.
2. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on
3. Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2003; 42 (9): 1687–713.
4. Maron BJ, Seidman CE, Ackerman MJ, et al. What's in a name? Dilemmas in nomenclature characterizing hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrophy. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2009; 2: 81–6.
5. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology

- Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (25): 2703–38.
5. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (8): 705–15.
6. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet.* 2013; 381 (9862): 242–55.
7. Ho CY. Hypertrophic cardiomyopathy: preclinical and early phenotype. *J. Cardiovasc. Trans. Res.* 2009; 2: 462–70.
8. Ingles J, McLaughran J, Scuffham P, et al. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2012; 98: 625–30.
9. Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy. *New Engl. J. Med.* 1990; 62: 999–1006.
10. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 201–11.
11. Landstrom AP, Ackerman MJ. Mutation type is not clinically useful in predicting prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2010; 122: 2441–9.
12. Ho CY. Hypertrophic cardiomyopathy in 2012. *Circulation.* 2012; 125: 1432–8.
13. Lopes LR, Zekavat A, Syrris P, et al. Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing. *J. Med. Gen.* 2013; 50 (4): 228–39.
14. Konno T, Chang S, Seidman JG, et al. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Curr. Opin. Cardiol.* 2010; 25 (3): 205–9.
15. Pasquale F, Syrris P, Kaski JP, et al. Long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in the cardiac troponin T gene. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2012; 5 (1): 10–17.
16. Olivetto I, Girolami F, Ackerman MJ, et al. Myofilament protein gene mutation screening and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83: 630–8.
17. Girolami F, Ho CY, Semsarian C, et al. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (14): 1444–53.
18. Ruggiero A, Chen SN, Lombardi R, et al. Pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy caused by myozenin 2 mutations is independent of calcineurin activity. *Cardiovasc. Res.* 2013; 97: 44–54.
19. Christiaans I, Van Engelen K, Van Langen IM, et al. Risk stratification for sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers. *Europace.* 2010; 12: 313–21.
20. McKeown P, Muir AR. Risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy: contemporary guidelines hampered by insufficient evidence. *Heart.* 2013; 99 (8): 511–2.
21. Olivetto I, Cecchi F, Poggesi C, et al. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical setting. *Circ. Heart Fail.* 2012; 5: 535–46.
22. Marston S, Copeland O, Jacques A, et al. Evidence from human myectomy samples that MYBPC3 mutations cause hypertrophic cardiomyopathy through haploinsufficiency. *Circ. Res.* 2009; 105: 219–22.
23. Guinto PJ, Haim TE, Dowell-Martino CC, et al. Temporal and mutation-specific alterations in Ca²⁺ homeostasis differentially determine the progression of cTnT-related cardiomyopathies in murine models. *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009; 297: H614–H626.
24. Lan F, Lee AS, Liang P, et al. Abnormal calcium handling properties underlie familial hypertrophic cardiomyopathy pathology in patient-specific induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell.* 2013; 12 (1): 101–13.
25. Baudenbacher F, Schober T, Pinto JR, et al. Myofilament Ca²⁺ sensitization causes susceptibility to cardiac arrhythmia in mice. *J. Clin. Invest.* 2008; 118: 3893–903.
26. Lombardi R, Rodriguez G, Chen SN, et al. Resolution of established cardiac hypertrophy and fibrosis and prevention of systolic dysfunction in a transgenic rabbit model of human cardiomyopathy through thiol-sensitive mechanisms. *Circulation.* 2009; 119: 1398–407.
27. Backs J, Backs T, Neef S, et al. The delta isoform of CaM kinase II is required for pathological cardiac hypertrophy and remodeling after pressure overload. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 2342–7.
28. Ashrafian H, McKenna WJ, Watkins H. Disease pathways and novel therapeutic targets in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ. Res.* 2011; 109: 86–96.
29. Tardiff JC. Sarcomeric proteins and familial hypertrophic cardiomyopathy: linking mutations in structural proteins to complex cardiovascular phenotypes. *Heart Fail. Rev.* 2005; 10: 237–48.
30. Watkins H, Ashrafian H, McKenna WJ. The genetics of hypertrophic cardiomyopathy: Teare redux. *Heart.* 2008; 94: 1264–8.
31. Ashrafian H, Redwood C, Blair E, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion. *Trends Genet.* 2003; 19: 263–8.
32. Cambronero F, Marin F, Roldan V, et al. Biomarkers of pathophysiology: implications for clinical management and prognosis. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 139–51.
33. Crilley JG, Boehm EA, Blair E, et al. Hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric gene mutations is characterized by impaired energy metabolism irrespective of the degree of hypertrophy. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1776–82.
34. Wang L, Seidman JG, Seidman CE. Harnessing molecular genetics for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152 (8): 513–20.
35. Ho CY. Genetics and clinical destiny: improving care in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2010; 122: 2430–40.
36. Muir AR, Menown IBA. Genetic biomarkers in cardiovascular disease. *Biomarkers Med.* 2013; 7 (4): 497–9.
37. Coats CJ, Elliott PM. Genetic biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy. *Biomarkers Med.* 2013; 7 (4): 505–16.
38. Charron P. Genetic analysis for predictive screening in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2012; 98 (8): 603–4.
39. Seidman CE, Seidman JG. Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history. *Circ. Research.* 2011; 108: 743–50.
40. Poliac LC, Barron ME, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Anesthesiology.* 2006; 104 (1): 183–92.
41. Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *New Engl. J. Med.* 2003; 348: 295–303.
42. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. In: Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed. Ed. by: P. Libby, R. O. Bonow, D. L. Mann, D. P. Zipes eds. Philadelphia, PA, WB Saunders. 2007; 65: 1763–89.
43. Maron MS, Olivetto I, Zenovich A, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation.* 2006; 114: 2232–9.
44. Ten Berg J, Steggerda RC, Siebelink HMJ. The patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2010; 96: 1764–72.
45. Maron MS, Olivetto I, Maron BJ, et al. The case for myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 866–75.
46. Olivetto I, Cecchi F, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. Mechanisms and clinical consequences. *Ital. Heart J.* 2004; 5: 572–80.
47. Petersen SE, Jerosch-Herold M, Hudsmith LE, et al. Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: new insights from multiparametric magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2007; 115: 2418–25.
48. Bravo PE, Pinheiro A, Higuchi T, et al. PET/CT assessment of symptomatic individuals with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J. Nucl. Med.* 2012; 53: 407–14.
49. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 1369–74.
50. Gu S, Liu Z, Liu Z. Prevalence and related factors of arrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2012; 98 (Suppl. 2): E248–E249.