

**Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский  
университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

А.Я. Гудкова, АА Костарева

## **ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ**



**Санкт-Петербург  
РИЦ ПСПбГМУ  
2017**

УДК  
ББК

Г

Автор: **Гудкова А.Я.** , Костарева А.А.–

Рецензент: зав. лабораторией ишемической болезни сердца, д.м.н., профессор **О.А. Беркович** (какая кафедра???)

*Пособие утверждено на заседании ЦМК по терапии ФГБОУ ВО  
ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Протокол №105 от 06.03.2017.*

Г **Гудкова А.Я.** ,Костарева А.А

Гипертрофическая кардиомиопатия : / А.Я. Гудкова. , Костарева А.А –  
СПб. : РИЦ ПСПбГМУ, 2017. – 32.с

Согласно современным представлениям, ГКМП представляет собой собирательный термин, объединяющий широкий спектр генетических и негенетических заболеваний, отличающихся по этиопатогенезу и подходам к терапии. При выявлении каждого случая гипертрофии левого желудочка неясного генеза необходимо проведение сложного дифференциального диагноза между ГКМП — болезнью саркомера и фенокопиями ГКМП. В пособии проанализированы особенности клинических и морфологических характеристик при различных формах ГКМП. Приведены подробный анализ современных методов диагностики и клиническая классификация, алгоритмы диагностики и врачебная тактика при ГКМП-болезни саркомера, а также описания наиболее распространенных фенокопий ГКМП. Представлены последние достижения в области изучения генетических форм заболевания и современные представления о врачебной тактике.

Учебное пособие предназначено для студентов старших курсов, интернов, клинических ординаторов, а также слушателей факультета постдипломного образования

ISBN

© РИЦ ПСПбГМУ, 2017

## Оглавление

Список сокращений .....	
Общие сведения .....	
Гипертрофическая кардиомиопатия .....	
Наследственные синдромы с гипертрофической кардиомиопатией.....	
Фенокопии гипертрофической кардиомиопатии .....	
Поражение сердечно-сосудистой системы при нервно-мышечных заболеваниях .....	
Рекомендуемая литература .....	

## Список сокращений

ААС – американская ассоциация кардиологов  
А-В – атрио-вентрикулярная  
АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АДС - аритмогенная дисплазия сердца  
БЛНПГ - блокада левой ножки пучка Гиса  
БПНПГ - блокада правой ножки пучка Гиса  
ВТЛЖ - выходной тракт левого желудочка  
ВСС - внезапная сердечная смерть  
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия  
ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка  
ГПЖ - гипертрофия правого желудочка  
ДКМП - дилатационная кардиомиопатия  
ЕАК – европейская ассоциация кардиологов  
ЖНР – желудочковые нарушения ритма  
ЖТ - желудочковая тахикардия  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИКД - имплантируемый кардиовертер дефибриллятор  
КДО - конечный диастолический объем  
КМП – кардиомиопатия  
ЛЖ - левый желудочек  
ЛП - левое предсердие  
МЖП - межжелудочковая перегородка  
МК - митральный клапан  
МРТ - магнитно-резонансная томография  
ПБПНПГ – полная блокада правой ножки пучка Гиса  
ПЖ - правый желудочек  
ПП - правое предсердие  
ППКМП - перипартальная кардиомиопатия  
ПЦР - полимеразная цепная реакция  
РКМП - рестриктивная кардиомиопатия  
С-А – сино-атриальная  
СКФ - скорость клубочковой фильтрации  
СН – сердечная недостаточность  
ССС - сердечно-сосудистая система  
ТР – трикуспидальная регургитация  
ТТР - транстиретин  
ФВ – фракция выброса  
ФЖ – фибрилляция желудочков  
ФК – функциональный класс  
ФП - фибрилляция предсердий  
ХМ- холтеровское мониторирование ЭКГ  
ХСН - хроническая сердечная недостаточность  
ЭКГ - электрокардиограмма  
ЭМБ - эндомикардиальная биопсия  
ЭХОКГ - эхокардиограмма

$\Delta p$  - градиент давления  
AL – амилоидоз легких цепей

ATTRwt - транстретиновый амилоидоз дикого типа

ATTRmt - транстретиновый амилоидоз мутантного типа  
BNP, NT-proBNP – мозговые натрийуретические пептиды

NYHA

SD – стандартное отклонение

Tc-DPD – технеций-дикарбоксипропан дифосфонат (3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid)

WPW - Вольфа-Паркинсона-Уайта

## Гипертрофическая кардиомиопатия

*Код по МКБ-10:*

*I 42.1. Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия.*

*I 42.2. Другая гипертрофическая кардиомиопатия*

### **Определение**

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – необъяснимая гипертрофия ЛЖ и/или ПЖ при нормальном или уменьшенном размере полостей сердца и отсутствии других кардиологических или системных заболеваний, которые могут вызвать подобную величину гипертрофии ( $\geq 15$  мм) по данным ЭхоКГ. Толщина стенки 13-14 мм является пограничной, особенно в присутствии других факторов (например, семейный анамнез ГКМП).

В соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ГКМП от 2014 года, в структуре ГКМП, точнее ГЛЖ неясного генеза, только 40-60% приходится на идиопатическую ГКМП, обусловленную мутациями генов, кодирующих саркомерные белки. В 20-30% случаев генетический дефект остается неизвестным. На **фенокопии** ГКМП при множественных наследственных синдромах и пороках развития, инфильтративных заболеваниях миокарда (наследственные и приобретенные формы амилоидоза с поражением сердца), болезнях накопления гликогена (болезнь Фабри), саркоидозе и гемохроматозе и т.д. приходится 5-10% всех случаев ГЛЖ неясного генеза. Таким образом, ГКМП сегодня, это собирательный термин (идиопатическая ГКМП + фенокопии), объединяющий широкий спектр заболеваний генетической и негенетической природы, отличающихся этиопатогенезом и подходами к терапии.

Распространенность фенотипа ГКМП составляет 0,2% (1:500) в общей популяции.

### **Клинико-генетические сопоставления ГКМП**

Болезнь саркомера или идиопатическая ГКМП является генетически обусловленным заболеванием миокарда с аутосомно-доминантным типом наследования.

Идиопатическая ГКМП – гетерогенное заболевание миокарда с разнообразными клиническими проявлениями и отсутствием таковых, болеют мужчины и женщины всех возрастных групп от младенцев до лиц пожилого возраста. Важно отметить, что пациенты с генотипом (+) могут

иметь фенотип (-), т.е. бессимптомное носительство или «субклиническая ГКМП». Известно более 1400 мутаций, кодирующих выработку различных белков миокарда. К ним относятся тяжелая цепь  $\beta$ -миозина (MYH7), миозин-связывающий белок (С MYBPC), легкая цепь регуляторного миозина (MYL2), основная легкая цепь миозина (MYL3), тропонин Т (TNNT2),  $\alpha$ -тропомиозин (TPM1), сердечный тропонин I (TNNI3), актин (ACTC) и др. Продемонстрировано, что две саркомерные формы ГКМП (вследствие мутаций генов, кодирующих выработку белков тяжелых цепей  $\beta$ -миозина и миозин-связывающего белка-С) клинически не различимы. При ГКМП, обусловленной мутациями в этих генах, наблюдается максимальная степень гипертрофии левого желудочка, в том числе асимметричная. Анализ взаимосвязи генотипа и клинических проявлений заболевания показал, что мутации в гене тропонина Т могут быть ассоциированы с отсутствием или незначительной гипертрофией миокарда, при этом с высоким риском ВСС. При мутациях гена, кодирующего выработку белка десмина, кардиальный фенотип может быть представлен ГКМП, ДКМП, РКМП. Экспрессия гена отмечается в клетках гладкой и скелетной мускулатуры и приводит к субклинической миопатии. При семейном обследовании сегодня обращают внимание на набор «малых» признаков у членов семьи пробанда:

- пограничная толщина стенок ЛЖ или начальная диастолическая дисфункция, С-А, А-В-блокады, внутрижелудочковые (БЛНПГ, БПНПГ), ЖНР;
- отклонения на ЭКГ (вольтажные показатели ГЛЖ при нормальной толщине стенок ЛЖ по ЭХОКГ);
- аномалии клапанного аппарата (атопия, повышенная трабекулярность, удлиненные, миксоматозные створки, крипты в миокарде и т.д.).

Наличие малых аномалий сердца у родственников первой линии родства может в ряде случаев предсказывать носительство мутации. Генетическое тестирование проводится для установления окончательного диагноза и используется для выявления заболевших родственников в семьях с известной ГКМП (класс I, уровень доказательности B). Генетическое тестирование на ГКМП или на другие причины необъяснимой ГЛЖ рекомендовано пациентам с атипичной клинической картиной ГКМП и в случаях, когда другое генетическое заболевание может быть причиной (класс I, уровень доказательности B). Взрослые пациенты с ГКМП и установленной патогенной мутацией имеют более высокий риск неблагоприятных исходов (нефатальных инсультов,

инфарктов, прогрессии хронической сердечной недостаточности (ХСН до III или IV ФК, внезапной сердечной смерти) по сравнению с пациентами с ГКМП, у которых мутация не обнаружена. Исследования показывали, что присутствие более одной мутации саркомера (две, три и более) при ГКМП увеличивает тяжесть течения заболевания и риск внезапной сердечной смерти (ВСС).

#### **Физикальные данные**

При осмотре пациента признаков, характерных для идиопатической ГКМП, не определяется. Верхушечный толчок располагается в 5-м межреберье и иногда смещён влево, определяется как высокий, разлитой. При перкуссии границы абсолютной и относительной сердечной тупости могут быть в пределах нормальных значений. Основным диагностический признак обструктивной ГКМП – грубый систолический шум выброса, который выявляют у верхушки и в 4-м межреберье слева от грудины. Шум отличается большой изменчивостью. Иногда выслушивают прерывистый шум, имеющий вторую фазу. Изменчивость систолического шума связана с изменением градиента давления в выходном тракте левого желудочка (ВТЛЖ). Со стороны других систем и органов – без клинически значимых отклонений.

*Варианты симптомного течения и прогрессии ГКМП – болезни саркомера:*

- Внезапная сердечная смерть может быть первым и единственным симптомом, в первую очередь у молодых бессимптомных пациентов до 35 лет (включая спортсменов).
- Симптомное течение: боли в грудной клетке, синкопальные и пресинкопальные состояния, нарушения ритма и проводимости, одышка при физической нагрузке и в покое. При физической нагрузке около 25% пациентов с ГКМП имеют аномальную реакцию АД, которая определяется либо как повышение, либо как понижение АД более чем на 20 мм рт. ст. Этот показатель является неблагоприятным прогностическим фактором. Тяжелая ХСН III-IV ФК NYHA вне дилатационной фазы встречается редко.
- Фибрилляция предсердий (ФП), пароксизмальная или постоянная, ассоциирована с различной степенью сердечной недостаточности, способствует увеличению риска системных эмболий, фатальных и нефатальных инсультов.
- У некоторых пациентов с ГКМП происходит спонтанное уменьшение толщины стенок и дилатация ЛЖ, снижение фракции выброса, что сопровождается развитием застойной сердечной

недостаточности и свидетельствует о начале дилатационной фазы заболевания. В настоящее время установлено, что дилатационная фаза ГКМП – нередкое состояние. Она наблюдается у 12% пациентов с ГКМП. Наиболее часто дилатационная фаза ГКМП встречается при мутациях миозин-связывающего белка С. В пожилом возрасте частота этого феномена может достигать 40%. Мутации гена  $\alpha$ -тропомиозина также могут сопровождаться нарушением диастолической и систолической функции миокарда с последующим переходом в дилатационную фазу заболевания, что сопровождается снижением фракции выброса ЛЖ и прогрессированием ХСН.

- При обструктивной форме среднежелудочковой ГКМП может развиваться верхушечная аневризма ЛЖ – относительно редкий вариант течения заболевания. Точные механизмы, ответственные за развитие верхушечной аневризмы ЛЖ у больных со среднежелудочковой обструктивной ГКМП, не установлены.
- Неустойчивую желудочковую тахикардию (ЖТ) обнаруживают приблизительно у 20% больных ГКМП. Наоборот, устойчивая ЖТ – более редкий вариант, а ее существование позволяет заподозрить верхушечную аневризму ЛЖ.

Гемодинамически ГКМП может проявляться отсутствием, латентной или значительной обструкцией пути оттока из ЛЖ и/или ПЖ. Частота обнаружения повышенного градиента давления в ВТЛЖ составляет 25%, который может быть локализован на уровне выходного и срединного отделов ЛЖ. У трети пациентов с ГКМП определяется базальная обструкция в ВТЛЖ –  $\Delta p > 30$  мм рт. ст. В другой трети случаев регистрируют скрытую обструкцию ( $\Delta p < 30$  мм рт. ст. в покое и  $\Delta p > 30$  мм рт. ст. при физической нагрузке) и у оставшихся пациентов имеет место необструктивная форма заболевания ( $\Delta p < 30$  мм рт. ст. в покое и при нагрузке). Обструкция приводит к увеличению систолического давления в ЛЖ, удлинению расслабления желудочков, повышению диастолического давления в ЛЖ, ишемии миокарда, митральной регургитации и снижению сердечного выброса. Выраженная гипертрофия и диастолическая дисфункция являются основными патофизиологическими нарушениями при ГКМП. Ишемия миокарда часто обусловлена поражением микроциркуляторного русла. Нарушение структуры митрального клапана вследствие аномального систолического движения его передней створки нередко сопровождается развитием митральной регургитации, тяжесть

которой зависит от степени обструкции ВТЛЖ и способствует прогрессированию ХСН.

### **ГКМП и спорт**

ГКМП занимает первое место среди причин ВСС у молодых профессиональных спортсменов. Доказан повышенный риск ВСС у бессимптомных носителей ГКМП-ассоциированных мутаций. Более 75% случаев ВСС спортсменов происходит во время или сразу после физической нагрузки.

Дифференциальная диагностика ГКМП и «спортивного сердца» на основании только клинических данных часто невозможна, необходимо генетическое исследование. Целесообразно создание национального (всемирного) банка ДНК спортсменов.

### **Инструментальные методы исследования**

*ЭКГ-рекомендации.* ЭКГ в 12 отведениях рекомендована как первичный метод обследования пациентов с ГКМП (Класс I, уровень доказательности C). 24-часовое мониторирование ЭКГ рекомендовано для выявления желудочковых тахикардий и отбора пациентов, которым может потребоваться ИКД (Класс I, уровень доказательности B) ( табл.1).

Таблица 1

### **ЭКГ-аномалии, позволяющие предположить конкретный диагноз\***

<b>Особенности ЭКГ</b>	<b>Комментарий</b>
Выраженная ГЛЖ (балл по Соколову > 50)	ГКМП – болезнь саркомера, болезни накопления (Помпе, Данон)
Гигантский негативный зубец Т (>10 мм)	ГКМП – болезнь саркомера (апикальный вариант)
Низкий вольтаж QRS (или нормальный вольтаж, несмотря на выраженное увеличение толщины стенки ЛЖ)	Амилоидоз (AL-амилоидоз до 50%, ТТР-амилоидоз до 20%). При ГКМП за счет экстракардиальных причин (перикардиальный выпот, ожирение, болезни легких) или в стадии декомпенсации
Короткий PR-интервал/раннее возбуждение	Болезни накопления (Помпе, Данона, PRKAG2), митохондриальные болезни (MELAS, MERFF)
АВ-блокада	Десминопатии, амилоидоз, болезни накопления, митохондриальные болезни

\* – Адаптировано из Elliott Perry M. et al. ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy // Eur. Heart. J. 2014. Vol. 35. P. 273-277.

*ЭхоКГ-рекомендации.* ЭхоКГ рекомендуется в качестве начального метода обследования пациентов с подозрением на ГКМП (Класс I, уровень доказательности В). ЭхоКГ рекомендовано как компонент скрининга для членов семьи пробанда с ГКМП, если член семьи имеет генотип (+) (Класс I, уровень доказательности В). Необходимо проводить провокационные пробы для выявления скрытой обструкции (пробу Вальсальвы). Нагрузочная ЭхоКГ может быть использована для выявления количественных показателей динамической обструкции ВТЛЖ при отсутствии обструкции в покое (Класс IIa, уровень доказательности В) (табл.2).

Таблица 2

**Эхокардиографические особенности,  
позволяющие предположить конкретный диагноз\***

<b>ЭХОКГ особенности</b>	<b>Комментарий</b>
Утолщение межпредсердной перегородки	Амилоидоз
Утолщение створок митрального клапана	Амилоидоз, болезнь Фабри
Утолщение свободной стенки ПЖ	Амилоидоз, миокардит, болезнь Фабри, синдром Нунан и связанные с ним заболевания
От небольшого до среднего перикардального выпота	Амилоидоз, миокардит, миоперикардит
«Полированный» миокард желудочков на 2D эхокардиографии	Амилоидоз
Концентрический ЛЖ (ГКМП-болезнь саркомера всего 5%)	Митохондриальные болезни, ТТР-амилоидоз, болезнь Фабри, мутации в гене PRKAG2
Экстремально концентрический ЛЖ (толщина стенок $\geq 30$ мм)	Болезнь Данона, болезнь Помпе
Глобальная гипокинезия ЛЖ с наличием или отсутствием дилатации ЛЖ)	Митохондриальные болезни, ТТР-амилоидоз, мутации в гене PRKAG2, болезнь Данона, миокардит, далеко зашедшая саркомерная ГКМП, болезнь Фабри
Обструкция выводного тракта ПЖ	Синдром Нунан и ассоциированные синдромы

\* – Адаптировано из Elliott Perry M. et al. ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy // Eur. Heart. J. 2014. Vol. 35. P. 273-277.

*МРТ-рекомендации.* МРТ показана:

– пациентам с подозрением на ГКМП, когда ЭхоКГ не дает требуемых результатов для постановки диагноза (Класс I, уровень доказательности B);

– пациентам с установленным диагнозом ГКМП, когда дополнительная информация не может быть обеспечена ЭхоКГ и может повлиять на тактику ведения пациента, например, возможность инвазивных вмешательств (Класс I, уровень доказательности B);

– пациентам с ГКМП для определения выраженности верхушечной гипертрофии и/или аневризмы, если ЭхоКГ неинформативна (Класс IIa, уровень доказательности B).

МРТ может использоваться у пациентов с ГЛЖ для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями (амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз, болезнь Фабри) (Класс IIb, уровень доказательности C).

#### **Диагноз и дифференциальный диагноз**

Дифференциальный диагноз должен проводиться как внутри группы ГЛЖ неясного генеза (ГКМП – болезнь саркомера и фенокопии), так и с другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися ГЛЖ, в том числе со «спортивным сердцем». Занятия спортом могут являться триггером для развития ГЛЖ, ГПЖ, дилатации ЛП и ПП, гипертрофии МЖП, при отсутствии мутаций генов белков саркомера или семейного анамнеза ГКМП( табл.3).

Таблица 3

#### **Признаки и симптомы, позволяющие предположить определенный диагноз\***

<b>Экстракардиальные проявления</b>	<b>Комментарий</b>
Трудности в обучении, интеллектуальная задержка	Митохондриальные болезни. Синдромы Нунан/LEOPARD/Костелло Болезнь Данона
Нейросенсорная глухота	Митохондриальные болезни (особенно в сочетании с СД). Болезнь Фабри, синдром LEOPARD
Нарушение зрения	Митохондриальные болезни

	(заболевания сетчатки, атрофия зрительных нервов), болезнь Данона (пигментный ретинит), болезнь Фабри (катаракта, помутнение роговицы). TTP (mt+wt)-опосредованный амилоидоз (ватообразный тип помутнения стекловидного тела)
--	--

*Окончание таблицы 3*

<b>Экстракардиальные проявления</b>	<b>Комментарий</b>
Глазной птоз	Митохондриальные болезни Синдромы Нунан/LEOPARD Миотоническая дистрофия
Лентиго/пятна «safe au lait»	Синдромы Нунан/LEOPARD
Ангиokerатомы, гипогидроз	Болезнь Фабри
Мышечная слабость	Митохондриальные болезни Болезни накопления гликогена Атаксия Фридрейха
Нарушение походки	Атаксия Фридрейха
Парестезии/сенсорные аномалии/нейропатические боли	Транстиретиновый (mt) амилоидоз Болезнь Фабри
Синдром карпального канала	TTP-(mt+wt)опосредованный амилоидоз (особенно при билатеральном поражении у мужчин)

\* – Адаптировано из Elliott Perry M. et al. ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy // Eur. Heart. J. 2014. Vol. 35. P. 273-277.

В соответствии с последней классификацией, предложенной Международным обществом по изучению амилоидоза (2016), принят термин «транстиретиновый амилоидоз дикого типа» (ATTR wt) для отражения биохимической природы амилоидных депозитов.

Диагностика фенокопий ГКМП требует использования междисциплинарного подхода, эндомикардиальной биопсии (Класс Па, уровень доказательности С). Сцинтиграфия миокарда (особенно с <sup>99m</sup>Tc-DPD и пирофосфатом) должна рассматриваться для пациентов, имеющих симптомы и неинвазивные маркеры наследственного и возраст-связанного TTP-амилоидоза (Класс Па, уровень доказательности В). Фенокопия ГКМП, обусловленная транстиретиновым амилоидозом (wtATTR), ранее известным как системный старческий амилоидоз, является недооцененной

причиной заболеваемости и смертности, особенно в старшей возрастной группе.

### **Лечение идиопатической ГКМП**

**Бессимптомные пациенты.** Полезное влияние бета-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов (верапамил) на клинический результат у пациентов с бессимптомным течением ГКМП не доказано (класс Па, уровень доказательности С).

Сопутствующие заболевания (например, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, ожирение) должны лечиться в соответствии с существующими рекомендациями (Класс I, уровень доказательности С).

**Симптомные пациенты.** Бета-блокаторы рекомендованы для лечения симптомов (стенокардии или одышки) у взрослых пациентов с обструктивной или необструктивной ГКМП, но их следует использовать с осторожностью при наличии синусовой брадикардии или тяжелых нарушениях проводимости (Класс I, уровень доказательности В). Назначение верапамила (изначально в низких дозах, возможна титрация до 480 мг/сут.) рекомендовано для лечения симптомов (стенокардия, одышка) у пациентов с обструктивной или необструктивной ГКМП, которые не отвечают на терапию бета-блокаторами или имеют побочные эффекты или противопоказания к бета-адреноблокаторам (Класс I, уровень доказательности В).

У пациентов, не отвечающих на монотерапию бета-блокаторами или верапамилем, целесообразна комбинация дизопирамида с бета-блокаторами или верапамилем для лечения обструктивной ГКМП (Класс Па, уровень доказательности В).

### **Хирургические и нехирургические методы редукции гипертрофированного отдела межжелудочковой перегородки**

Редукция перегородки должна выполняться у пациентов с тяжелыми симптомами и обструкцией ВЛЖ, рефрактерными к медикаментозной терапии (Класс I, уровень доказательности С).

#### **Показания:**

1. Клинические: выраженная одышка (как правило, III-IV ФК по NYHA) или другие симптомы (синкопальные и пресинкопальные состояния, боль в грудной клетке), которые мешают повседневной деятельности и ухудшают качество жизни, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию.

2. Гемодинамические: динамический градиент давления в ВТЛЖ в покое и при физиологической провокации  $>50$  мм рт. ст., связанный с гипертрофией МЖП и передне-систолическим движением створки МК.

*Рекомендации по профилактике ВСС:*

1. Пациентам с ГКМП противопоказан соревновательный спорт (Класс I, уровень доказательности C).

2. Имплантация ИКД рекомендуется пациентам, выжившим после остановки сердца вследствие ЖТ или ФЖ, или тем, у кого была спонтанная устойчивая ЖТ с потерей сознания или гемодинамическими нарушениями, и имеющим предположительную продолжительность жизни более 1 года (Класс I, уровень доказательности B).

3. Шкала «HCM Risk – SCD» рекомендуется в качестве метода оценки риска ВСС в течение 5 лет для пациентов  $\geq 16$  лет без случаев реанимации после эпизодов ЖТ/ФЖ или спонтанной устойчивой ЖТ с потерей сознания или гемодинамическими нарушениями (Класс I, уровень доказательности B).

4. Рекомендуется, чтобы 5-летний риск ВСС оценивался во время первичного обследования и в дальнейшем переоценивался каждые 1-2 года или при изменениях клинического статуса (Класс I, уровень доказательности B).

5. ИКД должна рассматриваться для пациентов с прогнозируемым 5-летним риском ВСС  $\geq 6\%$  и прогнозируемой продолжительностью жизни  $> 1$  года, после детального клинического обследования, принимая во внимание пожизненный риск осложнений и влияние ИКД на образ жизни, социо-экономического статус и психологическое здоровье (Класс IIa, уровень доказательности B).

6. ИКД может рассматриваться для пациентов с прогнозируемым 5-летним риском ВСС  $\geq 4\%$  и  $<6\%$  и прогнозируемой продолжительностью жизни  $> 1$  года, после детального клинического обследования, и принимая во внимание пожизненный риск осложнений и влияние ИКД на образ жизни, социо-экономический статус и психологическое здоровье (Класс IIb, уровень доказательности B).

**Трансплантация сердца.** Пациенты с прогрессирующей сердечной недостаточностью вследствие дилатационной фазы ГКМП или с необструктивной ГКМП без эффекта от других методов лечения должны рассматриваться как кандидаты на трансплантацию сердца (Класс I, уровень доказательности B).

*Прогноз* варьирует в крайне широких пределах. Большинство случаев идиопатической ГКМП характеризуются доброкачественным течением.

Злокачественное ее течение, прогрессирование симптомов, случаи ВСС ассоциированы с генетическими показателями риска, факторами среды, сопутствующей патологией.

При своевременной диагностике таких распространенных фенокопий ГКМП, как системные формы амилоидоза (транстиретиновый mt и wt) и AL-амилоидоз (подтипы каппа и лямбда), а также болезни Фабри, прогноз относительно благоприятный, этиопатогенетическая терапия может продлить жизнь пациентам на годы.

Таблица 4

**Рекомендации по лабораторным исследованиям  
у пациентов с ГЛЖ неясного генеза\***

<b>Исследование</b>	<b>Комментарий</b>
Гемоглобин	При изменении симптоматики (усиление боли в грудной клетке и одышки) следует исключить анемию
Функция почек	↓СКФ и протеинурия может наблюдаться при системных формах амилоидоза, болезни Фабри, митохондриальных болезнях
Трансаминазы печени	Печеночные тесты могут быть измененными при болезни Данона, митохондриальных болезнях
КФК, ЛДГ, лактат	↑при следующих заболеваниях: митохондриальные болезни, болезнь Данона, ГКМП (десминопатии, ламинопатии)
Активность альфа-галактозидазы А в плазме/лейкоцитах	↓ активность фермента альфа-галактозидазы А при болезни Фабри У мужчин: определение активности фермента (<10% от нормального уровня) У женщин: определение активности фермента (часто в пределах нормы) + проведение генетического анализа (поиск мутаций в гене GLA)
Определение легких цепей иммуноглобулинов, электрофорез плазмы и мочи	При подозрении на AL-амилоидоз. Подтверждение диагноза обычно требует проведения иммуногистохимического исследования и исключения ТТР-амилоидоза
Глюкоза натощак	↑ при митохондриальных болезнях, ↓ при болезнях обмена жирных кислот и карнитина
BNP, NT-proBNP, тропонин Т	Определение риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений и мониторинг на фоне лечения, в частности AL-амилоидоза
Оценка функции щитовидной железы	Должна быть определена в момент постановки диагноза и мониторироваться каждые 6 месяцев у больных, получающих амиодарон

\* – Адаптировано из Elliott Perry M. et al. ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy // Eur. Heart. J. 2014. Vol. 35. P. 273-277.

## **Наследственные синдромы с гипертрофической кардиомиопатией**

Наследственные синдромы с ГКМП занимают важное место, составляя до 1/3 случаев среди пациентов первого года жизни и 1/4 случаев среди всех пациентов от 0 до 18 лет.

### **Болезнь Данон**

Наследственные синдромы с ГКМП у детей и подростков чаще всего связаны с мутациями в генах: цАМФ-активированной протеинкиназы- $\gamma 2$  (PRKAG2) и в гене лизосом-ассоциированного мембранного протеина 2 (LAMP2)/ –

**Клиническое течение.** Клиническими признаками кардиомиопатии, связанной с дефектами гена LAMP2 (болезнь Данон), являются: выраженная гипертрофия миокарда и синдром преждевременного возбуждения желудочков. В отличие от миофиламентной ГКМП, для болезни Данон характерно быстрое прогрессирование ХСН. Этиопатогенетическое лечение не разработано. Прогрессирующее поражение проводящей системы и опасные для жизни желудочковые нарушения сердечного ритма (ЖНСР) в ряде случаев являются основанием к постановке искусственного водителя ритма и/или кардиовертера дефибриллятора (ИКД). При этом заболевании высокий риск внезапной смерти. При условии прогрессирования ХСН трансплантация сердца является единственно возможным методом лечения. В противоположность кардиомиопатии, вызванной мутациями гена LAMP2, течение и прогноз кардиомиопатии, обусловленной мутациями в гене PRKAG2 относительно благоприятен.

Лечение, как и при болезни Данон, симптоматическое.

Гипертрофический фенотип нередко является одним из проявлений *врожденных полиорганных синдромов* (9%), причем в ряде случаев может стать первым, наиболее ярким, а иногда единственным признаком заболевания, что становится предпосылкой к гипердиагностике ГКМП. По данным вышеупомянутого Регистра кардиомиопатий у детей (2007), среди врожденных полиорганных синдромов наиболее частым является синдром Нуан с ГКМП (77,9% случаев).

### **Синдром Нуан (Noonan) с ГКМП**

Частота встречаемости синдрома Нуан с ГКМП в популяции оценивается как 1 случай на 1000-2500 новорожденных. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, типичная совокупность

клинических проявлений синдрома описана при наличии мутаций одного из 9 следующих генов: PTPN11, SOS1, KRAS, NRAS, RAF1, BRAF, SHOC2, MEK1 и CBL, кодирующих белки, участвующие в сигнальных путях RAS-митоген-активируемых протеинкиназных каскадов.

**Клиническое течение.** Клинические проявления синдрома Нунан могут значительно варьировать. Основными признаками заболевания являются:

- врожденные пороки сердца (преимущественно правосторонние) и/или ГКМП;
- лицевой дизморфизм (птоз, низко посаженные ушные раковины, микрогнатия);
- низкорослость, изменения грудной клетки, широкая шея;
- задержка психического развития разной степени;
- крипторхизм, гидронефроз.

Кардиальная патология играет важнейшую роль в прогнозе у таких пациентов. Описаны случаи ВСС, а также позднего дебюта клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Это подчеркивает важность регулярного кардиологического обследования пациентов синдрома Нунан с ГКМП.

**LEOPARD-синдром** является аллельным вариантом синдрома Нунан при мутациях гена PTNN11. LEOPARD-синдром – редкое аутосомно-доминантное заболевание с высокой пенетрантностью и разнообразной экспрессивностью.

**Клиническое течение.** LEOPARD – акроним, отражающий основные проявления заболевания:

L – lentiginos (лентигино – пятна на коже цвета кофе с молоком и/или темно-коричневые «кофейные» пятна),

E – electrocardiographic abnormalities (изменения на ЭКГ, как правило – нарушения проводимости),

O – ocular hypertelorism (глазной гипертелоризм),

P – pulmonary stenosis or HCM (пульмональный стеноз или ГКМП),

A – abnormalities of genitalia (изменения гениталий),

R – retardation of growth (задержка роста),

D – deafness (глухота).

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** Диагностическими критериями синдрома LEOPARD являются: множественное лентигино + 2 других признака или наличие множественного лентигино у родственника 1 линии родства + 3 других признака заболевания у пациента. Установлены некоторые отличительные особенности гипертрофического фенотипа при

конкретных врожденных полиорганных заболеваниях в сравнении с саркомерной ГКМП.

Сравнительный анализ данных ЭХОКГ пациентов с синдромами LEOPARD и Нунан с аналогичными показателями пациентов с идиопатической ГКМП показал следующие различия: более выраженная гипертрофия миокарда желудочков, в большей степени была изменена диастолическая функция миокарда, чаще наблюдалась обструкция выходного тракта левого желудочка, двухжелудочковая обструкция и дилатация коронарных артерий (Cerrato F., et al., 2008). Таким образом, ввиду этиологической гетерогенности, выявление кардиомиопатий с гипертрофическим фенотипом диктует необходимость проведения дифференциального диагноза между ГКМП – болезнью саркомера и фенокопиями ГКМП, обусловленными множественными наследственными синдромами с ГКМП.

**Лечение.** На сегодняшний день этиопатогенетического лечения для пациентов не разработано. Опубликованы экспериментальные данные, свидетельствующие об эффективности применения рапамицина в лечении гипертрофии миокарда у мышей с мутацией Y279C в гене RPTN11, являющемся одним из генов, ответственных за развитие синдромов LEOPARD и Нунан. Также описаны особенности хирургической коррекции ГКМП при синдроме LEOPARD (Formigari R., Michielon G. et al., 2009).

**Прогноз.** Определяется степенью пенетрантности и экспрессивности заболевания.

## **Фенокопии гипертрофической кардиомиопатии**

### **Болезнь Фабри-Андерсона (код по МКБ-10 – E75.2)**

Болезнь Фабри-Андерсона (Ф-А) – это врожденное нарушение метаболизма, характеризующееся дефицитом активности фермента  $\alpha$ -галактазидазы А ( $\alpha$ -Gal А), вовлеченного в метаболизм сфингогликолипидов. Болезнь Ф-А обусловлена мутациями в гене GLA, кодирующем фермент  $\alpha$ -галактозидазу А. Описано более 400 мутаций в данном гене, многие из которых приводят к значительному снижению активности фермента.

**Распространенность.** По некоторым данным, распространенность болезни Ф-А составляет 1:40 000 и существует мнение, что эта болезнь встречается чаще, чем её диагностируют. Средний возраст проявления почечной патологии – 38 лет, цереброваскулярных поражений – 43 года,

кардиальных симптомов – 47 лет. Для женщин с болезнью Ф-А характерно более позднее начало. Исследования показали, что от 3 до 12% пациентов с необъяснимой ГЛЖ страдали болезнью Ф-А. Установлено, что при дебюте ГКМП в возрасте до 40 лет доля болезни Ф-А составляет 1-4% среди всех пациентов и до 6% среди мужчин. При дебюте ГКМП после 40 лет – 9% среди мужчин, 12% среди женщин.

**Клиническое течение.** Дефицит фермента приводит к системному отложению сфингогликолипидов и гликопротеидов в пораженных тканях. Накопление глоботриаозилцерамида (globotriaosylceramide (Gb-3) и галабиозилцерамида (galabiosylceramide) в лизосомах клеток обнаружено в:

- нервной ткани (мелкие миелиновые и немиелиновые волокна, ганглии задних корешков, гипоталамус, гиппокамп);
- сердечно-сосудистой системе (эндотелиальные клетки, кардиомиоциты, гладкомышечные клетки, фибробласты клапанов и клетки проводящей системы сердца);
- почечной ткани (подоциты, мезангиальные клетки, эндотелий клубочков, интерстициальная ткань);
- легочной ткани (пневмониты, эпителиальные клетки);
- коже (эндотелиальные клетки, перициты, фибробласты).

Клинические проявления у женщин возникают в более позднем возрасте, чем у мужчин и могут варьировать от бессимптомных до тяжелых форм. Кардиальные и экстракардиальные проявления появляются раньше и прогрессируют быстрее у мужчин, по сравнению с женщинами. Типичными и наиболее распространенными экстракардиальными проявлениями являются нарушения, обусловленные диффузным поражением миелинизированных и немиелинизированных волокон, а также мелких нейронов, которые могут быть представлены:

– акропарестезиями (жжение или эпизоды интенсивных болей в ладонях и ступнях). Эпизоды болей («кризы Фабри») могут длиться от нескольких дней до нескольких недель и сопровождаться лихорадкой и повышением СОЭ. «Кризы Фабри» провоцируются физической нагрузкой, стрессом, перепадами температуры;

– периферической полинейропатией: гипогидроз и ангидроз, ортостатическая гипотензия, нарушение функции кишечника. Нарушение вибрационной и температурной чувствительности;

– ишемическими и геморрагическими инсультами, транзиторными ишемическими атаками (ТИА), поражением белого вещества с развитием геми- или монопарезов, атаксии, головокружениями и вторичными

сосудистыми нарушениями (например, диплопия, дизартрия, нистагм, гемиатаксия, нарушения памяти).

*Поражение кожи:*

- Поражение кожи (красновато-коричневые высыпания размером с булавочную головку) может быть впервые выявлено в детстве (мальчики) или подростковом возрасте (девочки), обычно в области между пупком и коленями.
- С возрастом число и размеры красновато пурпурных высыпаний постепенно увеличиваются. Волосы могут стать толще и грубее.
- Хотя ангиокератома часто рассматривается как синоним болезни Фабри, она также может быть у больных с другими ферментативными нарушениями, например, у пациентов с фукозидозом.

*Поражение почек:*

- Начинается в детском или подростковом возрасте, включает в себя: микроальбуминурию, нарушение концентрационной способности почек, липидурию.
- Поляризационная микроскопия мочевого осадка может показать характерную картину двулучепреломляющих липидных глобул («мальтийский крест») и десквамированных трубчатых клеток.
- При повреждении критического числа нефронов быстро развивается почечная недостаточность.
- Прогрессирующее снижение функции почек проявляется в 3-м или 4-м десятилетии жизни и является следствием накопления GL-3 в эндотелии сосудов и клеток почек (например, интерстициальный рубец, гломерулосклероз, трубчатые атрофии).

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** Диагностика: клиническая, биохимическая, молекулярная. Определение активности a-Gal-A в плазме крови, лейкоцитах, культивированных фибробластах, в сухих пятнах крови на фильтровальной бумаге. Определение Gb-3 в моче. Генетическое исследование.

Дифференциальный диагноз проводится с ГКМП, вызванной мутациями генов, кодирующих выработку белков саркомера, с другими сфинголипидозами, гликогенозами, а также наследственными полиорганными синдромами с КМП.

**Клинические особенности и диагностика поражения сердечно-сосудистой системы при болезни Ф-А:**

- Дисфункция синусового узла и проводящей системы сердца.
- Желудочковые нарушения сердечного ритма высоких градаций.

- Наджелудочковые нарушения сердечного ритма, фибрилляция и трепетание предсердий.
- Артериальная гипертензия вследствие почечной недостаточности.
- Синдром стенокардии.
- Инфаркт миокарда с участием некоронарогенных механизмов.
- Сердечная недостаточность с сохранной фракцией (систолическая дисфункция встречается реже).
- Внезапная сердечная смерть.

***Клинико-инструментальные методы диагностики:***

- Физикальное обследование: вес, рост, АД, наличие или ухудшение ангиокератомы.
  - Почки: оценка 24-часовой микроальбуминурия, протеинурия и клиренса креатинина.
  - Электронейромиография: диффузное поражение аксонов, оценка вибрационной чувствительности.
  - Аудиометрические тесты.
  - Рентгенологическое обследование ЖКТ: задержка опорожнения желудка, отсутствие гастроколитического рефлекса, утолщение стенок кишечника, дивертикулы, уменьшение перистальтики.
  - Спирометрия: снижение объема форсированного выдоха за первую секунду, увеличение ПЖ.
  - Цитологическое исследование мокроты
  - гистологическое исследование бронхиального образца (липидные включения в эпителиальных клетках).

***Диагностика поражения сердечно-сосудистой системы:***

1. ЭКГ – короткий PQ и электрофизиологические нарушения, чаще встречающиеся у молодых пациентов, вольтажные критерии ГЛЖ, депрессия сегмента ST, инверсия зубца T, различные блокады и аритмии.
2. ЭХОКГ – концентрическая ГЛЖ с диастолической дисфункцией (чаще встречается у мужчин, чем у женщин) и в 5% случаев асимметричная ГЛЖ (гипертрофия МЖП), которая может сочетаться с обструкцией выносящего тракта ЛЖ (иногда выраженной). Наличие митральной и аортальной регургитации, иногда выраженной.
3. МРТ – феномен позднего контрастирования в среднем слое задне-базальных сегментов после введения гадолиния.
4. 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ рекомендуется для оценки тяжести нарушений ритма в начале исследования и в период проведения ферментозаместительной терапии.

При болезни Ф-А гипертрофия миокарда характеризуется: отсутствием дезорганизации миофибрилл; наличием лизосомальных включений в кардиомиоцитах, эндотелии сосудов, фибробластах клапанов; различной степенью фиброза, зависимой от стадии заболевания. Кардиомиопатический фенотип по типу РКМП при болезни Ф-А встречается редко, в основном в терминальных стадиях заболевания, которые связаны с выраженным фиброзом. Изменения клапанов обнаруживают, как правило, в левых отделах сердца, что, вероятно, связано с более высокой гемодинамической нагрузкой. Расширение корня аорты (в ряде случаев аневризма аорты) может способствовать клапанной регургитации. Смерть наступает от прогрессирования почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений.

**Лечение:** ферментозаместительная терапия (препараты: реплагал или фабразим). Безопасность и эффективность ферментозаместительной терапии была доказана в ряде доклинических и клинических исследований.

Симптоматическая терапия: диуретики, иАПФ/сартаны, блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, дезагреганты, антикоагулянты. При наличии жизнеопасных желудочковых аритмий, прогрессирующих А-В и С-А блокад, показаны имплантация КВДФ и, соответственно, имплантация ЭКС для профилактики внезапной сердечной смерти.

**Прогноз:** при невозможности проведения ферментозаместительной терапии – неблагоприятный.

#### **Болезнь Помпе (код по МКБ-10 – E74.0)**

Это генетически обусловленное (ген картирован на хромосоме 17q23) аутосомно-рецессивное заболевание, поражающее преимущественно мышечную ткань и характеризующееся отсутствием лизосомальной кислоты альфа-1,4-глюкозидазы, приводящей к нарастающему накоплению гликогена в лизосомах и необратимым изменениям в клетках скелетной, сердечной и гладкой мускулатуры.

**Распространенность** зависит от этнической принадлежности, региона проживания и варьирует в пределах 1 случай на 14 000-300 000 населения.

**Клиническое течение.** В целом заболевание отличается выраженной гетерогенностью, существует множество форм, различающихся скоростью прогрессирования симптомов и продолжительностью жизни. На ранних стадиях заболевания в мышечных клетках увеличивается число и размер лизосом, наполненных гликогеном. Затем появляется клиническая симптоматика умеренной миопатии и мышечной дисфункции. На поздних

стадиях происходит разрушение лизосом, перегруженных гликогеном, гликоген попадает в цитоплазму КМЦ, мышечных клеток, развивается тяжелая миопатия, кардиомиопатия.

Различают три формы болезни Помпе: младенческую, юношескую и взрослую.

*Младенческая форма* характеризуется: прогрессирующим с первого месяца жизни (в среднем в возрасте 6-12 мес.) снижением мышечного тонуса; нарушением сосания; затруднением дыхания; двигательным возбуждением; макроглоссией; снижением или полным отсутствием аппетита; задержкой роста; гепатомегалией. Поражение легких представлено частыми бронхитами, гипостатическими пневмониями, ателектазом легкого, прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Для заболевания характерно наличие гипо- и арефлексий, спастических параличей. Поражение сердца представлено ремоделированием по кардиомиопатическому фенотипу (чаще ГКМП), прогрессированием сердечной недостаточности. *В случае отказа от патогенетической терапии в течение первого года жизни ребенка прогноз неблагоприятный.*

*Ювенильная форма* дебютирует в раннем и старшем детском возрасте – от 3 до 10 лет. Клинические проявления характеризуются прогрессирующей мышечной дистрофией и увеличением внутренних органов (гепатомегалия, спленомегалия, кардиомиопатия, чаще гипертрофическая). Смерть наступает на втором десятилетии жизни от рефрактерной к проводимой терапии сердечно-легочной недостаточности.

*У взрослых* заболевание манифестирует на 2-3-м десятилетии жизни и протекает относительно доброкачественно, однако, как и у младенцев, в патологический процесс вовлекаются дыхательная система (дыхательная недостаточность, частые респираторные заболевания, нарушение структуры и функции диафрагмальной мышцы), мышечная (слабость мышц плечевого и тазового пояса, мышечная боль, частые падения, трудности при ходьбе) и желудочно-кишечная (повышенная утомляемость жевательных мышц, нарушения глотания).

При этой форме происходит медленное прогрессирование, и сердце поражается относительно редко.

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** Диагностика проводится с учетом семейного анамнеза, данных биопсии скелетных мышц, активности фермента в образцах тканей и результатах генетического исследования. Важно исследование уровня креатинфосфокиназы, свидетельствующей о массивном разрушении мышечной ткани. Её

концентрация в период новорожденности может достигать 2000 МЕ/л. Активный миолиз может сопровождаться повышением уровня сывороточных ферментов, таких как лактатдегидрогеназа, аланин-аминотрансфераза, аспартат-аминотрансфераза. Диагноз основан на результатах биохимического исследования (повышенное в несколько раз против нормы – 1,0-1,5 г/% – содержание гликогена), ферментного анализа (отсутствие или чрезвычайно низкое содержание кислой мальтозы) и данных ультраструктурного исследования биоптатов (перегрузка гликогеном лизосом и цитоплазмы).

Кроме того, сниженное содержание кислой мальтозы определяют в биоптатах печени и в лейкоцитах, а также в фибробластах из культуры клеток кожи. Дифференциальный диагноз проводят с другими болезнями накопления гликогена, мукополисахаридозами, сфинголипидозами, наследственными полиорганными синдромами с КМП.

#### ***Клинические особенности и диагностика поражения сердечно-сосудистой системы при болезни Помпе***

Кардиальный фенотип представлен кардиомегалией, бивентрикулярной застойной сердечной недостаточностью, легочной гипертензией. Кардиальный фенотип может имитировать необструктивную и обструктивную формы ГКМП.

##### *Диагностика поражения сердечно-сосудистой системы:*

1. Рентген – увеличение размеров сердца, признаки застойной ХСН.
2. ЭКГ – укорочение интервала PQ, синдром WPW, атрио-вентрикулярные блокады различной степени, увеличение амплитуды и продолжительности комплекса QRS, элевация сегмента ST, инверсия зубца T, ГЛЖ и ГПЖ.
3. ЭХОКГ – увеличение толщины стенок ЛЖ и ПЖ, уменьшение размера полости ЛЖ и ПЖ (иногда выраженное), структурные изменения в клапанах. При болезни Помпе гипертрофия миокарда может носить концентрический симметричный характер или асимметричный с преимущественной гипертрофии межжелудочковой перегородки.
4. МРТ – определяются участки неомогенной плотности миокарда.
5. Эндомиокардиальная биопсия, биопсия скелетных мышц
6. При аутопсийном исследовании миокарда может определяться фиброэластоз эндокарда и значительное увеличение массы сердца.

При болезни Помпе повышена экспрессия предсердного натрий уретического пептида, и этот показатель коррелирует с тяжестью гипертрофии миокарда.

**Лечение.** Ферментнозаместительная терапия. Препарат «Миозим». Эффективность препарата зависит от стадии патологического процесса и индивидуальных особенностей организма. Симптоматическая терапия дыхательной, сердечной недостаточности.

**Прогноз** в целом определяется возрастом появления первых симптомов заболевания и при отсутствии этиопатогенетической терапии неблагоприятен.

### **Синдром Гурлера (код по МКБ-10 – E76.0)**

Синдром Гурлера – аутосомно-рецессивное заболевание, относится к мукополисахаридозам и обусловлено дефицитом лизосомального фермента альфа-L-идурунидазы, в результате чего в органах и тканях откладываются мукополисахариды.

**Распространенность:** частота синдрома Гурлера варьирует от 1 : 20 000 до 1 : 100 000.

**Клиническое течение.** Внешний вид больного весьма своеобразен: голова относительно увеличена, имеет долихоцефальную форму, выражены лобные бугры, шея почти отсутствует. Характерные внешние признаки, особенно своеобразные черты лица, имеются у ребенка уже при рождении или появляются в первые месяцы жизни, хотя имеется существенная индивидуализация. Симптомы мукополисахаридоза типа I-H (синдрома Гурлера) также проявляются уже в первые годы жизни, но степень прогрессирования их весьма различна. Характерными проявлениями синдрома Гурлера являются низкорослость, отставание в психомоторном развитии, грубые черты лица, макроглоссия; тугоподвижность суставов, помутнение роговицы; гепатомегалия, спленомегалия. Рано выявляется умственная отсталость, которая с возрастом неуклонно прогрессирует. Больные склонны к всевозможным инфекциям ЛОР-органов, у них шумное дыхание (похрапывание), одышка, возможны остановки дыхания во сне.

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** Диагностически значимым является резкое повышение дерматан- и гепарансульфатов, а также хондроитин-6-сульфата и хондроитин-4-сульфата в моче; в культуре фибробластов кожи можно обнаружить избыток дерматансульфата. Пренатальная диагностика осуществляется методом ферментного анализа в культуре клеток амниотической жидкости, получаемой с помощью трансабдоминального амниоцентеза. Дифференциальный диагноз проводят с мукополисахаридозами других типов, сфинголипидозами, наследственными полиорганными синдромами с КМП, болезнями

накопления гликогена, с генетически обусловленными и негенетическими формами РКМП .

***Клинические особенности и диагностика поражения сердечно-сосудистой системы при болезни Гурлера***

У большинства пациентов с синдромом Гурлера выявляют поражение сердца. В связи с отложением в миокарде мукополисахаридов нередко наблюдается поражение митрального и аортального клапанов. Наиболее характерно развитие митральной и аортальной недостаточности. Артериальная гипертензия может носить вторичный характер из-за поражения почечных артерий. Поражение коронарных артерий приводит к раннему возникновению коронарной недостаточности и синдрома стенокардии. Описаны случаи развития инфаркта миокарда у детей с синдромом Гурлера. Кардиальный фенотип может быть представлен морфо-функциональным классом ГКМП и, в далекозашедшей стадии смешанным фенотипом ( ГКМП +РКМП). Смерть наступает в возрасте до 10 лет при явлениях полиорганной, в том числе сердечной, недостаточности и олигофрении.

***Диагностика поражения сердечно-сосудистой системы:***

1. Рентген – увеличение размеров сердца, признаки застойной ХСН.
2. ЭКГ – определяются гипертрофия ЛЖ, удлинение интервалов P-R и Q-T; вольтаж желудочкового QRS комплекса может быть снижен, определяются признаки ишемии миокарда (депрессия, или элевация сегмента ST), патологический зубец Q. В далекозашедшей стадии выявляют гипертрофию ЛЖ и ПЖ, увеличение ЛП и ПП, распространенный фиброз эндокарда.
3. ЭХОКГ – структурные изменения клапанов с развитием их дисфункции, чаще клапанной недостаточности, чем стеноза. При отсутствии выраженной клапанной дисфункции и артериальной гипертензии кардиальный фенотип может имитировать необструктивную и обструктивную формы ГКМП.

***Лечение.*** Ферментозаместительная терапия, трансплантация стволовых клеток, симптоматическая терапия полиорганной недостаточности. Терапия сердечной недостаточности: ингибиторы АПФ, мочегонные. При выраженной клапанной регургитации – протезирование. Профилактика инфекционного эндокардита.

***Прогноз:*** при невозможности ферментозаместительной терапии – неблагоприятный.

## **Поражение сердечно-сосудистой системы при нервно-мышечных заболеваниях**

### **Атаксия Фридрейха (код по МКБ-10 – G11.1)**

Атаксия Фридрейха (АФ) – аутосомно-рецессивное дегенеративное заболевание, поражающее преимущественно нервную систему и сердце. Ген белка фратаксина, (FXN; OMIM 606829) располагается на длинном плече 9-й хромосомы (ядерной ДНК), состоит из 7 экзонов. Фратаксин экспрессируется всеми клетками, но уровень его экспрессии различен в разных тканях в различные периоды. Экспрессия фратаксина наиболее высока в клетках, богатых митохондриями – кардиомиоцитах и нейронах. Функция фратаксина – транспорт железа из митохондрий. Хотя до сих пор функция фратаксина является предметом дискуссий, на настоящий момент установлено участие этого белка в поддержании гомеостаза железа в клетке и то, что его недостаточность приводит к множественному ферментному дефициту, повышению содержания железа в митохондриях и митохондриальной дисфункции, увеличению количества свободных радикалов, которые обладают повреждающим действием на клетку.

**Распространенность** составляет 2-7 случаев на 100 000 населения. Нервно-мышечные заболевания в 7% случаев являются причинами ГКМП у детей от 0 до 18 лет (Wilkinson J.D. et al., 2008). В свою очередь, в структуре нервно-мышечных заболеваний доля пациентов детского возраста с ГКМП в 87,5% случаев представлена атаксией Фридрейха.

**Клиническое течение.** Болезнь Фридрейха характеризуется неуклонно прогрессирующим течением. Первые симптомы (появление неуверенности при ходьбе и дизартрии), как правило, появляются в районе пубертата. Однако возраст начала болезни может варьировать даже у кровных родственников. В клинической картине превалирует неврологическая симптоматика, в основе которой лежат дегенеративные изменения мозжечковых и кортикоспинальных путей. Особенности поражения нервной системы при АФ:

- Прогрессирующая атаксия.
- Нарушение походки с потерей равновесия, требующее посторонней помощи.
- Интенционный тремор.
- Слабость в конечностях.
- Дистальная амиотрофия.
- Дизартрия – медленная, отрывистая, неразборчивая речь.

- Дисфагия.
- Сохранённая когнитивная функция.
- Потеря проприоцептивного чувства и симптом Бабинского.
- Глазодвигательные нарушения (нистагм).
- Снижение сухожильных рефлексов, но в некоторых случаях – повышение со спастическим компонентом.

В поздней стадии болезни прогрессируют амиотрофии и расстройства глубокой чувствительности, которые распространяются на руки. Больные перестают самостоятельно ходить и обслуживать себя. Примерно у 30% пациентов развивается атрофия зрительного нерва (с нарушения зрения или без нарушений). Нейросенсорная тугоухость встречается у 20% пациентов. Экстраневральные симптомы: скелетные деформации – сколиоз, «стопа Фридрейха», деформация пальцев ног и рук и др. Эндокринные расстройства при АФ представлены гипогонадизмом, инфантилизмом, дисфункцией яичников и сахарным диабетом (СД) тип 2. Среди больных атаксией Фридрейха СД тип 2 встречается чаще (примерно у 20-30%), чем в популяции. В 30% случаев наблюдается нарушенная толерантность к глюкозе.

***Клинические особенности и диагностика поражения сердечно-сосудистой системы.*** Поражение сердца при АФ встречается более чем у 90% больных. При атаксии Фридрейха кардиальный фенотип может быть представлен как ГКМП в далекозашедшей стадии заболевания, нередко дилатационная фаза ГКМП. Ранняя диагностика атаксии Фридрейха с ГКМП крайне важна, так как позволяет стратифицировать индивидуальный риск развития сердечной недостаточности, опасных для жизни нарушений сердечного ритма и ВСС.

*Диагностика поражения сердечно-сосудистой системы:*

1. Концентрическая гипертрофия левого желудочка регистрируется у большинства пациентов. Как правило, регистрируется нарушение диастолической функции.

2. Асимметричная гипертрофия ЛЖ, гипертрофия МЖП выявляется с помощью ЭХОКГ приблизительно у трети пациентов. В ряде случаев регистрируется градиент давления в выносящем тракте левого желудочка.

3. ЭКГ имеет отклонения от нормы – вольтажные признаки гипертрофии ЛЖ, признаки асимметричной гипертрофии ЛЖ (гипертрофия МЖП) и инверсия Т-волны.

4. В большинстве случаев ГКМП протекает бессимптомно, иногда проявляется сердцебиениями, диспноэ; поражение сердца редко является

первым проявлением заболевания, при этом ВСС может быть первым и единственным проявлением.

5. ГКМП прогрессирует к дилатационной стадии болезни и ХСН.

6. Гистологически – фокальные некрозы и отложения железа.

Смерть обычно наступает вследствие прогрессирования ГКМП, развития дилатационной фазы ГКМП, ХСН, жизнеопасных нарушений сердечного ритма высоких градаций.

**Диагноз и дифференциальный диагноз.** С целью увеличения случаев своевременной диагностики и оптимизации врачебной тактики был предложен термин «кардионевропатия», который должен способствовать пониманию клинической сущности заболеваний, при которых наблюдается сочетание кардиомиопатии и неврологической симптоматики. МР-томография позволяет уже в ранней стадии болезни визуализировать атрофию спинного мозга, а при более длительном течении – умеренно выраженную атрофию продолговатого мозга, моста и мозжечка. Компьютерная томография (КТ) и электронейромиография – информативны в поздней стадии. Показано генетическое исследование пробанда и родственников 1-й линии родства. Дифференциальный диагноз с другими нейромышечными заболеваниями и митохондриальными цитопатиями (синдром Кернса – Сейра с ДКМП, синдром MELAS с ДКМП), а также с наследственными ферментопатиями с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующимися развитием спиноцеребеллярной атаксии, поздним вариантом болезни Ниманна – Пика.

**Лечение.** Этиопатогенетическое лечение отсутствует. Рекомендации с позиции доказательной медицины не определены. При условии своевременного и адекватного лечения сердечной патологии, оптимизации врачебной тактики при жизнеопасных ЖНСР (антиаритмическая терапия, постановка КВДФ), при эффективной профилактике и лечении нарушений углеводного обмена, а также контроле и предотвращении осложнений со стороны нервной системы, продолжительность жизни может быть увеличена. Наблюдение у эндокринолога и коррекция эндокринных расстройств. Большое значение имеет также хирургическая коррекция деформации стоп, лечебная физкультура и физиотерапия.

**Прогноз** неблагоприятный в связи с ранней инвалидизацией и преждевременной смертью. Длительность болезни обычно не превышает 20 лет, средняя продолжительность жизни при АФ составляет около 37,5 лет.

## Рекомендуемая литература

1. A standard echocardiographic and tissue Doppler study of morphological and functional findings in children with hypertrophic cardiomyopathy compared to those with left ventricular hypertrophy in the setting of Noonan and LEOPARD syndromes / F. Cerrato [et al.] // *Cardiol. Young.* – 2008. – Vol.18. – P. 575-580.
2. Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal.* 2014;(35):2733–2779. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
3. Elliott P. The 2006 American Heart Association Classification of Cardiomyopathies Is Not the Gold Standard / P. Elliott // *Circ. Heart Fail.* – 2008. – №1. – P. 77- 80.
4. ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy / P.M. Elliott [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 2733-2779.
5. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy: one, two, or more diseases? / J.M. Boss [et al.] // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2007. – Vol. 22, №3. – P. 193-9.
6. Hoffmann B. Fabry disease-often seen, rarely diagnosed / B. Hoffmann, E. Mayatepek // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2009. – Vol. 106. – №26. – P. 440-7.
7. Hsu D.T. Cardiac manifestations of neuromuscular disorders in children / D.T. Hsu // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2010. – Vol. 11. – P. 35-8.
8. Leopard syndrome / A. Sarkozy [et al.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases.* – 2008. – Vol.3. – P. 1-8.
9. Linhart A. Cardiac involvement in Fabry disease / A. Linhart, S. Magage, T. Palecek, J. Bultas // *Acta Paediatr Suppl.* – 2002. – Vol. 91. – P. 15-20.
10. Mortality in Friedreich ataxia / A.Y. Tsou [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2011. – Vol. 307(1-2). – P. 46-49.
11. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy / C. Chimenti [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 1047-1053.
12. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy / B. Sachdev [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 1407-1411.

13. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation / E. Arbustini [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62. – P. 2046-72.

14. The Pediatric Cardiomyopathy Registry: 1995-2007 / J.D. Wilkinson [et al.] // Prog. Pediatr. Cardiol. – 2008. – Vol.25, N 1. – P. 31-36.