

На правах рукописи

МАКАРЧУК ОЛЕГ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ, СРАВНИТЕЛЬНАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ
ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ ПРИ
ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО,
ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДОВ
ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.05 - кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк-2017

Работа выполнена в Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького, г.Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор,

Игнатенко Григорий Анатольевич

Официальные оппоненты:

Колчин Юрий Николаевич,

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с профпатологией ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»

Ушаков Алексей Витальевич,

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского»

Ведущая организация:

Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк, МЗ ДНР

Защита состоится «22» декабря 2017 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.010.02 при Донецком национальном медицинском университете им. М.Горького по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Дзержинского, 43 а, e-mail: spres-sovet-01-010-02@dnmu.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «_____» _____ 201__ года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.010.02

Щукина Е.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является одним из наименее изученных первичных заболеваний сердца, проявляющееся генетически детерминированной прогрессирующей гипертрофией левого желудочка, синдромами диастолической дисфункции, миокардиальной ишемии, аритмии, тромбоэмболии и внезапной аритмической смерти (Амосова Е.Н., 1999; Богданов Д. В., 2015; 2011 ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy; Dimitrow P. P., 2009). Морфологической основой их формирования является прогрессирующая гипертрофия миокарда левого желудочка, приводящая к развитию относительного дефицита коронарного кровотока по типу «микровазкулярной ишемии», возникновению электрической «негомогенности» миокарда, жизнеопасных нарушений сердечного ритма и тромбоэмболического синдрома (Габрусенко С. А., 2004; Барт Б. Я., 2006; Беленков Ю. Н., 2007; Кактурский Л. В., 2011).

Основной целью пожизненного медикаментозного лечения ГКМП является торможение/регрессия прогрессирования мышечной гипертрофии, уменьшение проявлений кардиоишемического синдрома, коррекция и профилактика нарушений сердечного ритма и внезапной смерти (Mahony C. et al., 2006, 2013; ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012). К базисной патогенетической терапии с доказанными кардиопротективными эффектами относятся ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы (БАБ), амиодарон, антагонисты кальция группы верапамила и дилтиазема (Melacini P., 2010; 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy; Limongelli G., 2013). Несмотря на многочисленные возможности фармакологического воздействия на базисные механизмы прогрессирования гипертрофического процесса, эффективность лекарственного лечения остается явно недостаточной, в особенности при обструктивной форме заболевания, а пожизненный прием комплекса медикаментов существенно ухудшает приверженность к лечению и качество жизни (Jiang L., 1997; Spiewak M., 2010; Wordsworth S., 2010; Maron M. S., 2012).

В последние десятилетия активно развиваются хирургическое и электрофизиологическое направления лечения обструктивной ГКМП, направленные как на торможение/регрессию гипертрофированного участка миокарда, так и на физиологизацию электромеханического процесса сокращения камер сердца (Бокерия О. Л., 2012; Авдеева Е. А., 2013; Faber L., 2005; Chen K. P., 2013). Вместе с тем, отсутствуют убедительные сравнительные долгосрочные результаты применения медикаментозных, электрофизиологических и хирургических направлений лечения обструктивной ГКМП, а также оценка влияния таких подходов на параметры качества жизни (Maron B. J., 1979; Bratt E. L., 2013).

Степень разработанности темы

ГКМП является одним из наименее изученных первичных генетических заболеваний сердца, проявляющееся генетически детерминированной

прогрессирующей гипертрофией левого желудочка, синдромами диастолической дисфункции, миокардиальной ишемии, аритмии, тромбоэмболии и внезапной аритмической смерти (Беленков Ю. Н., 2011; Brouwer W. P., 2012; Maron B. J., 2013; Urbano-Moral J. A., 2014).

Несмотря на многочисленные клинические исследования по влиянию некоторых классов лекарственных препаратов (бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция группы верапамила/дилтиазема, метаболитотропные средства, ингибиторы АПФ, при фибрилляции предсердий (ФП) - амиодарон), не удалось получить убедительных результатов позитивного влияния такой комбинированной терапии на прогноз и качество жизни при обструктивной форме заболевания (Дядык А. И., 2005; Кнышов Г. В., 2013; Белялов Ф. И., 2012; Богданов Д. В., 2015; Shiozaki A. A., 2013; Ashes C., 2015). В этой связи продолжают изыскания, направленные как на медикаментозные, так и электрофизиологические и хирургические направления лечения.

Цель исследования. Сравнение эффективности и безопасности, анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения и качества жизни больных обструктивной ГКМП на фоне использования медикаментозных, электрофизиологических и хирургических методов лечения.

Задачи исследования:

1. Оценить клинико-морфо-функциональное состояние сердца и комплекс лабораторных показателей (эндотелиальных, агрегационных, метаболических, маркеров прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) и активности миокардиального ремоделирования) у больных обструктивной ГКМП.
2. Проанализировать 6-ти месячную динамику клинических, морфофункциональных и лабораторных параметров у больных обструктивной ГКМП под влиянием лекарственного, электрофизиологического и хирургического методов лечения.
3. Сравнить эффективность 6-ти месячного медикаментозного, электрофизиологического и хирургического лечения обструктивной.
4. Оценить отдаленные результаты медикаментозного, электрофизиологического и хирургического методов лечения обструктивной ГКМП.
5. Проанализировать влияние медикаментозного, электрофизиологического и хирургического методов лечения на показатели качества жизни у больных обструктивной ГКМП.

Объект исследования: обструктивная ГКМП.

Предмет исследования: клинические симптомы и синдромы, электрокардиографические, электрофизиологические, эхокардиографические, доплеровские, функциональные и лабораторные (метаболические, эндотелиальные, агрегационные) изменения, систолическая и диастолическая функция левого желудочка, выраженность гипертрофии миокарда, градиент давления в выносящем тракте левого желудочка, степень тяжести митральной регургитации, лабораторные маркеры прогрессирования ХСН и активности миокардиального ремоделирования, 6-ти месячная динамика клинических, лабораторных и морфофункциональных показателей, сравнительная

эффективность и отдаленные результаты лечения, показатели качества жизни у больных обструктивной ГКМП под влиянием медикаментозного, электрофизиологического и хирургического методов лечения.

Научная новизна исследования

Получило дальнейшее развитие изучение особенностей клинического течения, морфофункциональных изменений сердца, эндотелиальных, агрегационных, метаболических параметров, маркеров прогрессирования ХСН и активности миокардиального ремоделирования при обструктивной ГКМП. Уточнены и модифицированы показания к проведению алкогольной чрескатетерной абляции межжелудочковой перегородки (МЖП). Впервые в Донбассе внедрена модифицированная методика чрескатетерной абляции межжелудочковой перегородки при обструктивной ГКМП и проведен сравнительный анализ 6-ти месячного и 5-ти летнего лечения, проанализирована безопасность, качество жизни и прогноз в сравнении с медикаментозным лечением и имплантацией двухкамерного кардиостимулятора.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании выполненного комплекса исследований проанализированы структурно-функциональные механизмы формирования ГКМП, проведена оценка отдаленных результатов лечения и параметров качества жизни при использовании медикаментозного, электрофизиологического и хирургического лечения больных обструктивной ГКМП.

Методология и методы исследования: клинические (расспрос, объективное обследование больного, измерение артериального давления (АД), подсчет частоты сердечных сокращений); лабораторные (липидограмма, маркеры эндотелиальной дисфункции, показатели агрегации форменных элементов крови, маркеры миокардиального ремоделирования и прогрессии сердечной недостаточности), инструментальные (электрокардиография, эхокардиография, доплерография, суточное кардиомониторирование, тест с 6-ти минутной ходьбой); социологические (оценка параметров качества жизни), статистический компьютерный анализ показателей.

Положения, выносимые на защиту

1. Клинические, морфо-функциональные и лабораторные проявления обструктивной ГКМП характеризуются стенокардитической болью с типичной иррадиацией, синкопальными/липотимическими состояниями, преимущественно наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма, ЭКГ-признаками блокады левой ножки пучка Гиса, гипертрофией левого желудочка и предсердий, глубокими отрицательными зубцами Т в левых грудных отведениях, косонисходящей / транзиторной депрессией сегмента ST, наличием эпизодов миокардиальной ишемии, псевдонормального типа диастолической дисфункции, признаками симпатической гиперактивации, ЭхоЭКГ-признаками гипертрофии левого желудочка, задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и МЖП, левосторонней атриомегалией, высоким градиентом систолического давления в выносящем тракте левого желудочка, наличием выраженной/умеренной митральной регургитации, переднесистолическим движением передней створки митрального клапана, синдромами гипервязкости, гиперхолестеринемии,

эндотелиальной дисфункции, маркерами прогрессирования сердечной недостаточности и активности миокардиального ремоделирования.

2. Непосредственные результаты лечения демонстрируют, что алкогольная абляция МЖП более эффективна, чем медикаментозный и электрофизиологический методы, поскольку более эффективно снижает выраженность обструкции и градиент давления, частоту ишемического, аритмического и гиподинамического синдромов, тяжесть митральной регургитации, выраженность лабораторных маркеров прогрессирования ХСН и активность миокардиального ремоделирования.

3. Отдаленные результаты лечения показали существенное снижение частоты экстренных госпитализаций, жизнеопасных нарушениями сердечного ритма и тромботических событий.

4. Алкогольная абляция МЖП позволила повысить 5-ти летнюю кардиальную выживаемость, по сравнению, как с лекарственным лечением, так и с имплантацией ЭКС за счет снижения частоты внезапной аритмической смерти, кардиоваскулярных осложнений, риска синдрома внезапной смерти и прогрессирования ХСН.

5. Алкогольная абляция МЖП позволила более эффективно повысить ряд параметров качества жизни (физического, психологического, самооценочного, ролевого и социального).

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена использованием современных, метрологически поверенных средств и методов исследований, что подтверждаются достаточным объемом клинического материала, использованием методик, адекватных поставленным задачам и применением современных методов статистического анализа для медицинских исследований. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных, проверяемых фактах, они согласуются с имеющимися опубликованными данными. Использованы авторские данные и результаты, полученных ранее по рассматриваемой тематике исследований. Установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках. Материалы диссертации были представлены на 74, 75, 76 международных конгрессах молодых ученых «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» (Донецк, 2011-2014), научно-практической конференции «Людина та ліки - Україна» (Киев, 2012), материалах научно-практической конференции с международным участием «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів (присвячена 80-ти річчю з дня народження академіка Є.М. Нейко)» (Черновцы, 2012), 77 международном конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» международных медицинских конгрессах молодых ученых (Донецк, 2015), материалах российского национального конгресса кардиологов (Москва, 2015), материалах ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии» (Донецк, 2016).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 5 статей. 4 статьи включены в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой народной республики, Украины, Российской Федерации, Республики Беларусь, для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений – Донецкого клинического территориального медицинского объединения, учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника» Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, а также в педагогический процесс Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 163 страницах машинописи, состоит из вступления, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, 6 разделов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 211 ссылки (из них 128 латиницей), иллюстрирована 7 рисунками и 49 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В открытое параллельное исследование включено 92 (70 мужчин и 22 женщины) пациента обструктивной ГКМП в возрасте от 18 до 45 лет (в среднем $36,0 \pm 0,3$ лет).

Диагноз базировался на результатах Эхо-КГ исследования сердца. Критериями включения в исследование служили: обструктивные формы ГКМП, градиент давления в выходном тракте ЛЖ (в покое) > 50 мм рт.ст., толщина МЖП > 18 мм, соотношение МЖП/ЗСЛЖ $> 1,5$, II-IV функциональные классы (ФК) ХСН по NYHA, отсутствие гемодинамически значимых поражений коронарных артерии (по данным предшествующей коронароангиографии) и структурных изменений клапанного аппарата (по результатам ЭхоКГ-исследования), наличие переднесистолического движения передней створки митрального клапана, кардиогенные синкопальные или липотимические состояния. Одним из показаний к проведению алкогольной абляции или имплантации ИВР была медикаментозная резистентность.

В исследование не включали пациентов с клинически и гемодинамически значимой коронарной патологией атеросклеротического генеза, наличием артериальной гипертензии как потенциальной причины формирования концентрической ГЛЖ, наличием тромбов в полостях сердца, ХСН 3 стадии.

Пациенты были рандомизированы в три статистически гомогенные группы наблюдения. Группы были однородными по полу ($\chi^2=1,2$, $p=0,23$) с преобладанием мужчин (соотношение с женщинами 3:1), возрасту ($t=0,9$, $p=0,32$), длительности заболевания ($t=1,1$, $p=0,20$), варианту ГКМП (все с обструкцией) ($\chi^2=2,1$, $p=0,09$), стадии ГКМП ($\chi^2=0,2$, $p=0,77$), клиническим проявлениям на этапе включения в исследование ($\chi^2=0,4$, $p=0,52$) и тяжести ХСН ($\chi^2=1,24$, $p=0,36$).

В 1-ю группу включены 33(35,8%) пациента, которые получали только медикаментозное лечение: верапамил или дилтиазем, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, курсами по 3-4 месяца триметазидин. Вторая группа состояла из 29(31,5%) пациентов, которым проведена этиловая абляция МЖП. Третья группа включала 30(32,6%) больных, которым выполнена имплантация двухкамерного ЭКС. Группа контроля состояла из 30 практически здоровых людей (22 мужчин и 8 женщин), статистически не различающиеся от больных ГКМП по возрасту ($t=1,5$, $p=0,18$) и полу ($\chi^2=0,6$, $p=0,39$).

Выполняли исследование липидограммы, показателей функциональной активности форменных элементов крови, маркеров активности миокардиального ремоделирования и концентрацию в крови предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP). Для регистрации ЭКГ пользовались 8/12 канальным электрокардиографом «Bioset» 8000 (Германия). Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате «Vivid-3 Pro» фирмы «General Electrics», (США). Суточное мониторирование ЭКГ с определением параметров variability сердечного ритма (BCR) проводили при помощи кардиомониторов «Cardio Tens» фирмы «Meditech» (Венгрия) и «Кардиотехника» - 04-АД-3 (М), фирмы «Incart» (Россия).

Эхокардиографически определяли конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд) и задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗСЛЖд). На основании измеренных КСР и КДР благодаря интегрированному программному обеспечению получали величины конечного систолического (КСО) и конечного диастолического объема (КДО), ударный (УО) и минутный объем. С целью оценки сократительной функции ЛЖ определяли фракцию выброса (ФВ), фракцию укорочения переднезаднего размера ЛЖ (ΔS) в систолу, скорость циркулярного сокращения волокон миокарда. Для оценивания диастолической функции левого желудочка измеряли: пиковую скорость раннего и позднего потоков, их отношение, время замедления потока быстрого наполнения левого желудочка и время его изоволюметрического расслабления. После получения результатов трансмитрального потока определяли варианты диастолической дисфункции.

Для оценки гемостаза и состояния агрегации форменных элементов крови исследовали комплекс агрегационных параметров при помощи рутинных и автоматических методик с использованием агрегометра «Biola» (Россия).

Сывороточные концентрации липидов и фракций липопротеидов проводили с помощью полного биохимического анализатора «Cobas 4000» (Япония) с использованием наборов фирмы «Roshe».

Эндотелиальную функцию сосудов оценивали по содержанию эндотелина 1, тромбксана А2 и оксида азота (NO) в крови. Уровни тромбксана А2 и эндотелина 1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (ридер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur» (Франция), наборы «Amercham pharmacia biotech» (Великобритания) и «ProCon» (Россия)). Концентрацию NO в сыворотке определяли с помощью реактива Грейса. Для оценивания степени тяжести и предиктором неблагоприятного исхода ХСН в сыворотке крови определяли

содержание аминотерминального фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) (анализатор «Cobas H232» фирмы Roche (Германия) и набора фирмы «BIOMEDICA» (Австрия)).

Маркеры активности ремоделирования миокарда оценивали посредством определения содержания в крови концентрации матриксной металлопротеиназы 1 (MMP-1) с использованием наборов «Biotrak ELISA System», производства «Amersham Biosences» (США). Для определения тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1) пользовались тест-системой «Diagnostics MMP-1» фирмы «Biochem Canada Inc.» (Канада).

Оценивание влияния разных методов лечения на показатели качества жизни проводили при помощи русскоязычного опросника SF-36, адаптированного для кардиологических пациентов и опросника САН.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета лицензионной программы для статистического анализа «Statistica 6.0». Проверку на нормальность распределения проводили при помощи метода Шапиро-Вилка. Для сопоставления количественных параметров между независимыми выборками использовали непарный критерий Стьюдента (t) с учетом его параметров, принятых в медико-биологических исследованиях. Сопоставление показателей между зависимыми выборками осуществляли при помощи парного критерия Стьюдента (при нормальном распределении) или теста Вилкоксона (при негауссовском распределении). При изучении взаимосвязи (корреляции) между выборками и для оценки степени ее силы пользовались коэффициентом линейной корреляции (r). Данные представляли в виде средней величины и ошибки средней величины - $M \pm m$, где M – средняя величина, а m – стандартная ошибка средней величины. За уровень значимости (p) принимали значение $p < 0,05$. При значениях p от 0,05 до 0,07, результат трактовали как тенденцию.

Результаты исследования и их обсуждение. Клинические проявления у больных обструктивной ГКМП в большинстве случаев характеризовались наличием боли загрудинной локализации (у 50,0% и более), ощущениями перебоев в работе сердца у каждого второго пациента, наличием обморочных состояний в каждом четвертом случае. Боль стенокардитического характера не только не всегда имела типичный характер, что, по-видимому, обусловлено относительным дефицитом коронарного кровотока, когда миокардиальная ишемия возникает вторично за счет прогрессирующей гипертрофии, а не за счет атеросклеротического поражения стволых коронарных сосудов. С другой стороны, у части пациентов отсутствие боли мы расценивали как проявление безболевого ишемии. Следует отметить, что при наличии классического ангинозного болевого синдрома у обследованных больных, иррадиация боли имела место лишь у 18-20%. С аналогичной частотой пациенты жаловались и на сердцебиение.

В нашем исследовании частота отеков как одного из симптомов ХСН весьма невелика (6,1-10,0%), что является косвенным подтверждением преобладания среди пациентов именно диастолических нарушений. К тому же, несоответствие частоты и тяжести одышки и отеков может свидетельствовать как

о преобладании диастолических нарушений в генезе ХСН при ГКМП, так и о преобладании застоя кровообращения преимущественно по малому кругу кровообращения, что обусловлено интракардиальной обструкцией.

Оказалось, что у 75,0-83,3% пациентов групп наблюдения определялась наджелудочковая экстрасистолия. Реже регистрировались желудочковые нарушения ритма (у 45,5-50,0%). Вместе с тем, именно эти нарушения, по-видимому, и определяют высокую вероятность возникновения жизнеопасных нарушения ритма.

В нашем исследовании частота отклонения ЭОС влево в группах наблюдения составила от 48,5 до 53,3%. Значительная гипертрофия перегородки и переднебоковой стенки ЛЖ находила свое отражение на ЭКГ у 67% больных, тогда как ограниченное утолщение МЖП - лишь в 25%. ЭКГ-признаки ГЛЖ чаще регистрируются у больных с субаортальной обструкцией в покое, чем при ее отсутствии. Диффузное снижение амплитуды зубцов, прежде всего высоты R отмечено нами в группах наблюдения с частотой от 13,7 до 16,7%, что является отражением прежде кардиосклеротического процесса и косвенно отражает снижение сократительной способности миокарда, прежде всего левого желудочка.

Изменения сегмента ST и зубца T у больных ГКМП по данным холтеровского кардиомониторирования показало, что наиболее частым вариантом была транзиторная (преходящая) диагностически значимая депрессия ST $\geq 1,5$ мм, которая в группах наблюдения встречалась с частотой 39,4, 41,4 и 46,7%.

При этом приблизительно у половины пациентов появление данного изменения на ЭКГ клиническими симптомами гемодинамической стенокардии. В меньшей степени транзиторный характер ишемии миокарда носил безболевой характер или малосимптомный. Такой вид вариабельного изменения сегмента ST указывает на изменчивость кровенаполнения миокарда и является отражением нестабильности коронарного кровотока с ухудшением при физической нагрузке. Второе место по частоте занимает косонисходящая депрессия, которая регистрировалась у 24,4, 24,1 и 26,7% случаев. Наиболее редким вариантом явилась горизонтальная депрессия, которая наблюдалась лишь у 6,1, 6,9 и 6,6% случаев.

Результаты демонстрируют наличие эпизодов депрессии сегмента ST в группах наблюдения (от 9,9 до 10,8) с продолжительностью от 11,7 до 13,2 минут. Суммарное время депрессии сегмента ST в группах больных составило от 120,0 до 121,7 минут. При этом имело место значимое снижение сегмента ST от 3,16 до 3,19 мм.

При анализе частоты желудочковой экстрасистолии в зависимости от класса оказалось, что наиболее частым был класс III (в группах наблюдения частота составила 53,3, 57,1 и 60,0% соответственно) (табл. 3.5). Второе место занял класс IV (20,0, 21,4 и 20,0% соответственно). Третье место занял класс II (20,0, 14,3 и 13,3% соответственно). В группах наблюдения преобладали пациенты с ФК III (60,6, 65,5 и 60,0% соответственно) (табл. 3.7). Реже пациенты соответствовали ФК II (24,2, 17,2 и 23,3% соответственно). Немногочисленные пациенты соответствовали категории ФК I (24,2, 17,2 и 23,3%). Приведенные данные свидетельствует даже в пользу более «тяжелого» контингента больных в группе

наблюдения 2, т.к. пациентов с ФК II было чуть меньше, а с ФК III - больше, чем в группах сравнения.

Среди типов дисфункции левого желудочка у больных ГКМП преобладали диастолический вариант, который встречался у 75,8, 79,3 и 73,3% больных соответственно. Второе место занимал систоло-диастолический вариант – у 21,2, 20,7 и 23,3% соответственно. Самым редким был изолированный систолический – у 3,0, 0 и 3,3% соответственно. Показатели, отражающие диастолические параметры функции левого желудочка статистически значимо отличались от аналогичных в группе здоровых людей. Так, IVRT в 1-ой группе наблюдения было на 31,2 мс больше, чем в группе здоровых. Во 2-ой и 3-ей группах аналогичные различия составили 33,3 и 32,7 соответственно. Разница соотношения Е/А между группами больных и здоровых были также статистически значимыми и составили 0,3, 0,29 и 0,29 соответственно. Различия между аналогичными величинами в группах больных и здоровых показателя DT составили 60,8, 59,8 и 58,9 соответственно. Полученные результаты оценивания диастолической функции левого желудочка продемонстрировали прогрессирующий характер диастолических нарушений, который заключался в преобладании пациентов с псевдонормальными нарушениями (у 66,7, 58,9 и 70,0% больных соответственно). Вторым по частоте явился рестриктивный вариант, который встречался у 24,2, 24,1 и 20,0% обследованных. Самым редким оказался релаксационный тип, частота которого составила 9,1, 6,9 и 10,0% соответственно. У 24,2, 24,1 и 23,3% обследованных нами больных имело место органическое изменение митрального клапана (утолщение или фиброз).

Частота митральной регургитации ставила 57,6, 68,9 и 60,0% соответственно. При этом существенно преобладала частота умеренной и выраженной митральной регургитации. Систолическое движение передней створки кпереди имело место у 51,5, 58,6 и 53,3% больных соответственно. У 18,2, 17,2 и 20,0% больных наблюдалось среднесистолическое прикрытие аортального клапана. Дилатация левого предсердия встречалась довольно часто, а ее частота в группах наблюдения составила 75,8, 82,8 и 80,0% соответственно. У всех пациентов имела место гипертрофия МЖП. Гипертрофия ЗСЛЖ встречалась в 96,9, 96,6 и 96,7% случаев. Отмечается высокая частота диастолической дисфункции (у 75,8; 79,3 и 73,3% соответственно). Частота же систолической дисфункции была довольно редкой.

Исследование липидных параметров позволило выявить хотя и незначительное, но в отличие от группы контроля все же статистически значимое повышение сывороточной концентрации общего холестерина (ОХ) на 0,6, 0,7 и 0,5 ммоль/л соответственно. Так же наблюдалась тенденция уменьшения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Статистически значимые различия с группой контроля получены лишь в 3-ей группе наблюдения.

Установлено статистически значимое превышение концентраций эндотелина 1 на фоне существенного снижения секреции оксида азота. Концентрация тромбксана А2 имела тенденцию к увеличению.

Сравнительный анализ концентрации этого вещества в сыворотке крови продемонстрировал превышение его уровня в группах наблюдения по сравнению со здоровыми на 16,8, 21,4 и 15,7 pg/ml соответственно. Продemonстрировано не только практически двукратное превышение уровня TIMP-1, но и достаточно устойчивая тенденция к снижению MMP-1.

Частота загрудинной локализации боли в ходе 6-ти месячного наблюдения снизилась в 1-ой группе на 18,1%, во 2-ой – на 44,9%, в 3-ей – на 23,4%. Различия по результатам лечения между 1-ой и 2-ой группами составили 22,7%, между 1-ой и 3-ей – 3,1%, между 2-ой и 3-ей – 19,6%. Динамика в процессе наблюдения частоты синкопальных/липотимических состояний составила в 1-ой группе 3,0%, во 2-ой – 10,3%, в 3-ей – 6,7%. Различия между группами сравнения на 2-м этапе составили: между 1-ой и 2-ой – 11,3%, между 1-ой и 3-ей – 1,8%, между 2-ой и 3-ей – 13,1%. Частота сердцебиения снизилась в группах больных по отношению к стартовым значениям на 6,1, 13,8 и 6,7% соответственно. По результатам 6-ти месячного наблюдения различия между группами сравнения по частоте симптома сердцебиения составили: между 1-ой и 2-ой – 5,2%, между 1-ой и 3-ей – 2,1%, между 2-ой и 3-ей – 5,2%. Частота ощущения перебоев в работе сердца снизилась в 1-ой группе на 15,2%, во 2-ой – на 31,1%, в 3-ей – на 20,0%. По результатам 2-го этапа наблюдения различия между группами больных составили: между 1-ой и 2-ой – 16,6, 1-ой и 3-ей – 3,6, 2-ой и 3-ей – 13,0%. Наблюдалось снижение частоты и одышки при физической нагрузке: в 1-ой группе – на 12,1%, во 2-ой – на 41,4%, в 3-ей – на 16,6%. Слабость/утомляемость при физической нагрузке уменьшилась по сравнению с исходными данными в 1-ой группе на 6,1%, во 2-ой – на 17,3%, в 3-ей – на 13,4%. Различия между группами по результатам лечения через 6 месяцев составили: между 1-ой и 2-ой – 10,5%, между 1-ой и 3-ей – 0,9%, между 2-ой и 3-ей – 9,6%.

Динамика ЭКГ нарушений показала, что частота наджелудочковой экстрасистолии снижалась во всех группах наблюдения, но степень уменьшения была разной. Так, в 1-ой группе различия до и после лечения составила 15,2%, во 2-ой – 34,5%, в 3-ей – 23,3%. Различия между группами через 6 месяцев наблюдения оказались следующими: между 1-ой и 2-ой – 15,8%, между 1-ой и 3-ей – 0,6%, между 2-ой и 3-ей – 15,2%. Разные лечебные подходы так же по-разному оказывали воздействие на частоту желудочковой экстрасистолии. Так, в 1-ой группе различия между 1-м и 2-м этапами наблюдения составили 9,1%, во 2-ой – 20,6%, в 3-ей – 16,7%. Различия между группами наблюдения через 6 месяцев наблюдения составили: между 1-ой и 2-ой – 8,8%, между 1-ой и 3-ей – 3,1%, между 2-ой и 3-ей – 5,7%. Частота блокады левой ножки пучка Гиса в 1-ой группе увеличилась на 6,1%, в 3-ей – на 3,3%, что по-видимому, свидетельствует о дальнейшем прогрессировании гипертрофического процесса. Во 2-ой группе, напротив, наблюдалась тенденция к снижению частоты данного показателя на 3,4%, что вероятно является отражением уменьшения толщины МЖП после индуцированного спиртом инфаркта. Во 2-ой группе частота ФП осталась без изменений. Уменьшение частоты глубоких патологических зубцов Т наблюдали только в 3-ей группе, в то время как в 1-ой частота их увеличилась, а в 3-ей осталась без изменений. Вместе с тем, у больных с ЭКС зачастую наблюдаются

изменения на ЭКГ, индуцированным самим стимулятором, что существенно затрудняет не только интерпретацию этих изменений, но и порой делает ее невозможной при сравнении с пациентами без ЭКС. Частота депрессии сегмента ST мела тенденцию к снижению только в 1-ой и 3-ей группах. Динамики частоты отсутствия зубцов R в отведениях V1-4 в группах больных не было.

Если у больных 1-ой группы мы не фиксировали динамику косонисходящей депрессии сегмента ST, то во 2-ой и 3-ей имела место тенденция снижения. Большая динамика визуализировалась при анализе транзиторной депрессии ST. Так, в 1-ой группе различия до и после 6-ти месячного наблюдения составили 9,1%, во 2-ой – 20,7%, в 3-ей – 16,7% соответственно. При этом, в большей степени регрессирование этого ЭКГ-симптома касалось 2-ой группы. В 1-ой и 3-ей группах наблюдения не было отмечено изменений частоты инверсного зубца T, в тоже время во 2-ой реверсия по сравнению с исходным значением составила 7,0%.

Анализ динамики некоторых параметров, отражающих ишемические изменения на ЭКГ показал, что в 1-ой группе имела место тенденция к снижению суточного количества эпизодов депрессии сегмента ST, то во 2-ой и 3-ей группах эти изменения уже оказались статистически значимыми. В большей степени регрессирование данного признака касалось больных 2-ой группы.

Как оказалось, в 1-ой группе реверсия составила 2,0 эпизода, то во 2-ой и 3-ей – 6,6 и 3,6 соответственно. Аналогичная закономерность касалась и продолжительности одного эпизода ишемии. Так, если в 1-ой группе различия до и после лечения составили 0,5 минуты, то во 2-ой и 3-ей группах – 6,6 и 2,5 минуты соответственно. В соответствии с этим снижалась и суммарная продолжительность эпизодов ишемии – на 12,0; 49,9 и 26,3 минут соответственно в сравнении с исходными данными. Амплитуда снижения сегмента ST составила в группах наблюдения до начала наблюдения и через полгода 0,16, 1,08 и 0,38 мм соответственно.

Как оказалось, прирост числа лиц с 1-м классом на 13,3%, со 2-м классом – на 35,7% с 3-м классом – на 21,9%. Во 2-ой и 3-ей группах все случаи «реклассифицировались» из 4 класса, в классы с более низкой градацией. В большей степени прирост касался больных 2-ой группы, где перераспределение пациентов между классами осуществлялось за счет уменьшения частоты желудочковых нарушений более высоких градаций в более низкие с меньшим риском фатальности. Аналогичная тенденция наблюдается во всех группах при 2-м классе. Напротив, при 3-м классе в 1-ой группе имела место тенденция снижения числа больных после 6-ти месяцев. Эта тенденция трансформировалась в устойчивое и статистически значимое уменьшение частоты 3-го класса у представителей 3-й, но в большей степени 2-ой групп.

Однако если при ФК 2 он был более интенсивным, то по мере утяжеления ФК таковой прирост утрачивал свою интенсивность. При сравнении динамики погруппно, было установлено, что наивысший прирост значений наблюдался во 2-ой группе. Несколько более низкие темпы прироста имели место в 3-ей группе, а наименьшая динамика прироста при всех ФК ХСН отмечена на фоне лекарственной терапии у представителей 1-ой группы.

Динамика структуры и функции сердца по результатам ЭхоКГ-исследования показала, что наблюдается прогрессирующее увеличение размеров левого предсердия, причем максимальные размеры через 6 месяцев имели больные, получавшие лекарственное лечение (1-я группа наблюдения). В меньшей степени прогрессирование размеров предсердия наблюдали в 3-ей группе, а наименьшую атриодилатацию – во 2-ой группе, где отмечена даже тенденция к уменьшению полости. Если в 1-ой и 3-ей группах наблюдали тенденцию к увеличению толщины ЗСЛЖ, то во 2-ой – отчетливое уменьшение. Аналогичная тенденция наблюдалась при изучении толщины МЖП.

Если лекарственная терапия способствовала тенденции к увеличению сократительных показателей (ФВ, ΔS), то у больных с ЭКС наблюдалась их стабилизация, а у лиц после алкогольной блокады, даже частичное, но неинтенсивное регрессирование. Градиент давления и его динамика на фоне 6-ти месячного наблюдения является очень важным показателем не только интракардиальной гемодинамики, но и в целом отражает степень и скорость прогрессирования обструкции. Как свидетельствуют данные таблицы, у представителей 1-ой группы наблюдалось постепенное увеличение градиента давления, в то время как у пациентов с ЭКС – напротив, тенденция к регрессированию. Во 2-ой группе реверсия данного показателя была максимально выраженной и имела статистически достоверные различия не только с исходными значениями, но и с аналогичными величинами у представителей 1-ой и 3-ей групп.

Лекарственная терапия имела тенденцию к увеличению риска тромбогенности, что проявлялось как склонностью к увеличению вязкости крови, так и уровня фибриногена. У лиц с имплантированным ЭКС и после алкогольной абляции, данные показатели практически не имели различий от исходных значений, хотя их уровень и не соответствовал нормативным значениям.

Коагуляционно-агрегационные и вязкостные нарушения усугубляются лабораторными признаками повреждения сосудистого эндотелия и тромбоза, которые не имели статистически достоверных различий ни в одной из групп наблюдения.

Величина NT-proBNP у представителей 1-ой группы возросла по сравнению с исходными значениями на 28,4, во 2-ой группе – на 5,8, а в 3-ей – на 57,7 pg/ml. Через полгода наблюдения отмечено статистически значимое различие уровня NT-proBNP между 1-ой и 2-ой, 1-ой и 3-ей и 2-ой и 3-ей группами. Изучение сывороточной концентрации маркеров синтеза/деградации основного вещества соединительной ткани миокарда показало, что у больных 1-ой группы имело место увеличение TIMP-1, в то время как в 3-ей – тенденция к его снижению, реализовавшееся в статистически значимую динамику во 2-ой группе в виде отчетливого понижения.

Как оказалось, если в 1-ой группе частота данного показателя составила 3,0%, то во 2-ой и 3-ей таких случаев не наблюдалось. Как известно, при ГКМП преобладают диастолические нарушения, а систолические, т.е. «классическая» ХСН появляется обычно в финальной стадии заболевания, когда сократительные нарушения «наслаиваются» на исходные диастолические. Совсем иными

выглядят данные о частоте госпитализации по аритмическим причинам. Среди таковых преобладали пароксизмальная форма ФП и желудочковая экстрасистолия. Если в 1-ой группе частота пароксизмальной ФП составила 18,2%, то в 3-ей – 13,3%, а во 2-ой – 10,3% соответственно. Частота желудочковой тахикардии как причины экстренной госпитализации у больных 3-ей группы была в 2 раза меньше, чем в 1-ой, тогда как во 2-ой вообще зарегистрирована не была. Частота желудочковой экстрасистолии в 3-ей группе по сравнению с 1-ой была на 2,4%, а в сравнении со 2-ой – на 2,2% реже. Фибрилляция желудочков зарегистрирована только у 3,0% представителей 1-ой группы.

Синкопальные состояния как причина госпитализации зафиксированы с преобладанием 1-ой группы (6,1%) против 3,1 и 3,3% во 2-ой и 3-ей группах. ТЭЛА мелких ветвей с развитием инфаркта легкого или без него установлена только у представителей 1-ой и 3-ей групп (3,0 и 3,3% соответственно). Кардиоэмболический инсульт имел место только в 1(3,0%) случае в 1-ой группе наблюдения. Среди экстракардиальных причин госпитализации у 3,4% больных 1-ой группы была негоспитальная пневмония/обострение ХОЗЛ. Всего за полугодичный период зарегистрировано в 1-ой группе 51,5% госпитализаций, во 2-ой – 27,6%, в 3-ей – 33,3%.

Анализ зависимости эффективности 6-ти месячного лечения при использовании трех принципиально разных подходов показал, что в 1-ой группе эффективность обратно зависела от возраста, пола, продолжительности заболевания, стадии ХСН, наличия наджелудочковых нарушений ритма, исходного уровня в крови NT-proBNP, КДО, градиента давления в выносящем тракте левого желудочка и позитивно коррелировала с тяжестью митральной регургитации.

У пациентов, которым выполнена алкогольная абляция, эффективность находилась в обратной зависимости от возраста, пола, длительности заболевания, стадии сердечной недостаточности, градиента давления и КДО, но имела позитивную зависимость от тяжести митральной регургитации. Эффективность имплантации ЭКС находилась в обратной зависимости от пола, длительности ГКМП, стадии ХСН, КДО, градиента давления и позитивно зависела от тяжести митральной регургитации.

Для совокупной оценки влияния трех режимов лечения по результатам 6-ти месячного наблюдения, был проведен синдромный анализ. Установлено, что частота кардиоишемического синдрома в 1-ой группе снизилась на 18,1%, во 2-ой – на 44,9%, в 3-ей – на 23,4%. При этом во всех трех случаях до и после лечения в каждой из групп получены статистически достоверные различия. Между тем, если между 2-ой и 3-ей и 1-ой и 2-ой по результатам лечения получены статистически достоверные различия, то между 1-ой и 3-ей таковые не отмечены. Частота аритмического синдрома также снижалась во всех группах наблюдения. Так, если в 1-ой интенсивность снижения составила 15,2%, то во 2-ой и 3-ей – 31,1 и 20,0% соответственно. Частота сердечной недостаточности уменьшилась в 1-ой группе на 12,1%, во 2-ой и 3-ей – 41,4 и 16,6% соответственно.

Ухудшение отмечали 12,1 и 10,0% пациентов 1-ой и 3-ей групп, в то время как во 2-ой – только 6,9%. Частота критерия «без перемен» была наиболее

высокой в 1-ой группе – 57,6%. Близким значением характеризовалась и 3-я группа (46,7%). В этой группе частота данного критерия была на 36,9% меньше, чем в 1-ой группе и на 10,9% - чем в 3-ей группе наблюдения. Отмечалась своеобразная динамика частоты показателя «незначительное улучшение». Так, если в 1-ой группе частота его составила 24,2%, а в 3-ей – 30,0%, то во 2-ой группе произошло относительное перераспределение пациентов между критерием «без перемен», откуда большая часть случаев «транслоцировалась» в критерии «незначительное улучшение» и «значительное улучшение». Именно поэтому частота последнего критерия составила в группах наблюдения 6,1%, 20,7% и 13,3% соответственно.

По нашим данным 5-ти летняя кардиальная выживаемость пациентов составила в 1-ой группе 72,7%, во 2-ой – 93,1%, в 3-ей – 86,7%.

При анализе кардиальных причин смерти в отдаленный период наблюдения преобладающими явились внезапная аритмическая смерть (15,2, 3,4 и 10,0% соответственно). Вместе с тем, по сравнению с 1-ой группой медикаментозного лечения, во второй величина данного показателя была на 11,8%, а в 3-ей – на 5,2% меньше. Алкогольная абляция и ЭКС также не имели существенного превосходства перед медикаментозным лечением в плане неустойчивой желудочковой тахикардии (6,1, 3,4 и 3,3% соответственно). При анализе прогностических/потенциальных маркеров внезапной аритмической смерти оказалось, что таковыми являются неустойчивая желудочковая тахикардия, появление синкопальных состояний, толщина левого желудочка более 30 мм и случаи успешной реанимации после клинической смерти. Вместе с тем, в зависимости от методов лечения, частота данных маркеров оказалась разной. Так, частота успешной реанимации была наивысшей в 1-ой группе, в то время как во 2-ой и 3-ей группах – на 13,0% и 5,2% меньше. Частота спонтанной желудочковой тахикардии, выявляемая по данным холтеровского мониторирования в группах 2 и 3 была на 13,4 % и 9,3% соответственно меньше, чем в группе с традиционным лекарственным лечением. У лиц, перенесших алкогольную абляцию не наблюдали синкопальных эпизодов и прогрессирующую гипертрофию левого желудочка.

У пациентов ГКМП помимо прогнозирования риска возникновения внезапной аритмической смерти, весьма важное значение имеет оценка маркеров прогрессирования ХСН. По нашим данным, к ним относятся: увеличение уровня в сыворотке крови NT-proBNP, прогрессирующая дилатация левого предсердия, выраженность митральной регургитации. Как оказалось, медикаментозная терапия и алкогольная абляция практически не оказывали влияния на размеры левого предсердия (20,8 и 18,5% соответственно), в то время как у пациентов с ЭКС получено статистически значимое снижение величины данного показателя.

Регресс NT-proBNP и TIMP-1 в большей степени во 2-ой и в меньшей степени в 3-ей и 1-ой группах свидетельствует возможность методов лечения оказывать воздействие на процессы прогрессирования ХСН, что с одной стороны выражается в виде улучшения контрактильной функции, а в ином – в виде торможения фиброзирования миокарда и стабилизации от дальнейшего ухудшения диастолических характеристик левого желудочка.

Шестимесячное наблюдение продемонстрировало эффективное снижение частоты кардиальных причин госпитализации (главным образом за счет пароксизмальной ФП, желудочковой тахикардии, желудочковой экстрасистолы и фибрилляции желудочков), причем позитивный эффект был характерен в большей степени для больных, которым проведена транскатетерная спиртовая абляция МЖП. Спиртовая абляция с несравненно большей эффективностью продемонстрировала эффективность в плане уменьшения частоты проявления кардиоишемического и аритмического синдромов, а также синдрома сердечной недостаточности, что и проявилось в виде существенного увеличения эффективности по сравнению с электроимпульсной и лекарственной терапией. Несколько хуже результаты были получены у больных с имплантированным двухкамерным ЭКС.

Как оказалось, у представителей 1-ой группы наблюдались самые низкие значения исследуемых показателей среди 3-х групп больных. Несколько выше значения имели место у больных 3-ей группы, однако максимальный прирост отмечен нами на фоне применения алкогольной абляции во 2-ой группе. Статистически значимое различие с нормативными значениями во всех группах пациентов имели показатели ПРФФ, ПФФ, ПОЗ, ПЖ, ПРЭФ и ППЗ. Показатель боли, напротив, двукратно превосходил аналогичные значения в контроле. Величина ПСФ только во 2-ой группе статистически сравнялась с группой здоровых людей. Если величина ПРФФ в 1-ой группе была на 16,9 баллов меньше, чем у здоровых, то во 2-ой – на 10,0, а в 3-ей – на 15,0. Аналогичная балльная разница показателя ПФФ составила 10,3, 1,6 и 8,1. Различия ПБ со здоровыми составили 29,3, 14,4 и 20,7 соответственно. Величина ПОЗ также имела существенные различия с группой здоровых - 16,2, 10,2 и 13,0 соответственно. В сравнении с контрольной группой, у больных обструктивной ГКМП установлены различия по величине ПЖ: 30,6, 23,2 и 27,5 соответственно. Различия ПСФ для 1-ой группы составили 7,1, для 2-ой – 0,7, для 3-ей 4,6 балла. Различия величины ПРЭФ со здоровыми, равнялись 15,0, 8,8 и 11,7 соответственно. Различия величины ППЗ в сравнении с контролем составили 10,7, 8,2 и 10,5 соответственно. Как показали результаты, наиболее низкие (худшие) значения касались 1-ой группы. Это в полной мере относилось как к частоте признаков, так и количеству баллов. Промежуточное значение заняла 2-я группа, где наблюдался статистически значимый прирост всех параметров, но все же, преимущественно активности и настроения. Максимальные значения изучаемых явлений установлены во 2-ой группе, в которой были получены максимальное количество баллов и достигнута наибольшая частота изучаемых параметров. При анализе причин побочных/нежелательных явлений на протяжении 5-ти лет оказалось, что у 70% больных 1-ой группы развилась дисфункция щитовидной железы (чаще в сторону снижения), индуцированная или потенцированная приемом амиодарона при лечении пароксизмальной ФП или над- или желудочковых нарушений ритма сердца. У всех пациентов 3-ей группы за 5-ти летний период наблюдения выполнена замена блока питания ЭКС, у 53,8% проведено плановое или экстренное перепрограммирование стимулятора, что является компонентом мониторинга/технического обслуживания

работоспособности аппарата и не рассматривается в качестве побочных явлений стимуляции. Синдром ЭКС возник у 11,5% больных. У 1(3,7%) пациента 2-ой группы возникла полная АВ блокада как следствие индуцированного алкоголем инфаркта МЖП, потребовавшая последующей имплантации ЭКС.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-морфо-функциональное состояние сердца и комплекс лабораторных показателей у больных обструктивной ГКМП характеризуются стенокардитической болью с типичной иррадиацией (у 56,6%), синкопальными/липотимическими состояниями у каждого четвертого пациента, ощущениями перебоев в работе сердца (у 45,7%), слабостью/утомляемостью при физической нагрузке (у 32,7%), наджелудочковой (у 79,5%) и желудочковой экстрасистолгией (у 47,9%), фибрилляцией предсердий (у 31,5%), ЭКГ-признаками блокады левой ножки пучка Гиса (у 25,0%), гипертрофией левого желудочка (у 96,7%) и предсердий (у 52,4%), глубокими отрицательными зубцами Т в левых грудных отведениях (у 24,0%), косонисходящей (у 25,0%) / транзиторной депрессией сегмента ST (у 42,5%), наличием эпизодов миокардиальной ишемии с суммарной суточной продолжительностью 120,9 минут, преобладанием желудочковых нарушений ритма III (у 56,8%) и IV градаций (у 20,5%), псевдонормального типа диастолической дисфункции (у 68,5%), ФК III ХСН по NYHA (у 62,0%), признаками активации симпатического отдела вегетативной нервной системы, ЭхоКГ-признаками гипертрофии левого желудочка, ЗСЛЖ и МЖП, левосторонней атриомегалией, высоким (53,4 мм рт.ст.) градиентом систолического давления в выносящем тракте левого желудочка, наличием умеренной (у 33,7%) и выраженной митральной регургитации (у 25,2%), переднесистолическим движением передней створки митрального клапана (у 54,5%), умеренной гиперхолестеринемией, повышенной вязкостью крови, гиперфибриногенемией, признаками эндотелиальной дисфункции, позитивными маркерами прогрессирования сердечной недостаточности и активности миокардиального ремоделирования.

2. Динамика клинических, лабораторных и морфофункциональных параметров у больных 3-х групп сравнения с обструктивной ГКМП на фоне лечения характеризуется уменьшением частоты кардиоишемического, аритмического и гиподциркуляторного синдромов, увеличением толерантности к физической нагрузке, снижением градиента давления в выносящем тракте левого желудочка, тяжести митральной регургитации, лабораторных маркеров прогрессирования ХСН и активности миокардиального ремоделирования, что в большей степени характерно для пациентов после проведенной алкогольной абляции МЖП.

3. При сравнительном анализе 6-ти месячной эффективности 3-х лечебных подходов, установлено существенное снижение частоты экстренных госпитализаций, индуцированных нарушениями сердечного ритма (в т.ч. желудочковой тахикардии и пароксизмальной ФП) и тромботическими событиями, что позволило существенно снизить частоту во 2-ой группе на 23,9% по сравнению с лекарственным лечением и на 5,7% в сравнении с группой кардиостимуляции, а также увеличить результативность лечения с критерием

«значительное улучшение» после катетерной абляции на 14,6% и 7,4% в сравнении с 1-ой и 3-ей группами при одновременном снижении частоты критерия «ухудшение» (на 5,2 и 3,1% соответственно) и неэффективного лечения (на 36,7 и 26,0% соответственно).

4. Чрескатетерная алкогольная абляция МЖП как малоинвазивное кардиохирургическое пособие позволила повысить 5-ти летнюю кардиальную выживаемость по сравнению как с лекарственным лечением (на 20,4%), так и с имплантацией ЭКС (на 6,4%) за счет снижения частоты внезапной аритмической смерти (на 11,8 и 6,6% соответственно), кардиоваскулярных осложнений, риска синдрома внезапной смерти и прогрессирования ХСН.

5. Алкогольная чрескатетерная абляция позволила эффективно восстановить ряд объективных и субъективных параметров качества жизни (физического, психологического, самооценочного, ролевого и социального), что достигается комплексом позитивных кардиопротективных механизмов (антиангинального, противоишемического, антиаритмического) и отсутствием необходимости постоянного приема лекарственного комплекса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с впервые выявленной обструктивной ГКМП и в динамике последующего лечения/наблюдения целесообразно проведение комплекса исследований, включающих: ЭКГ покоя, суточное кардиомониторирование, анализ вариабельности сердечного ритма, тест с 6-ти минутной ходьбой, оценка степени интракардиальной обструкции и выраженности митральной регургитации по результатам ЭхоКГ-исследования, исследование показателей липидограммы, эндотелиальной функции сосудов, вязкости крови, агрегации форменных элементов крови, NT-proBNP, MMP-1 и TIMP-1.

2. Показаниями для проведения транскатетерной алкогольной абляции МЖП целесообразно считать: обструктивные формы ГКМП, градиент давления в выходном тракте ЛЖ > 30 мм рт.ст. в покое и > 50 мм рт.ст. при пробе Вальсальвы, толщина МЖП > 18 мм, соотношение МЖП/ЗСЛЖ $> 1,5$, II-IV функциональные классы ХСН по NYHA, отсутствие выраженного атеросклеротического поражения коронарных артерии и клапанного аппарата, кардиогенные синкопальные/липотимические состояния.

3. Основными целями проведения чрескатетерной абляции МЖП при обструктивной ГКМП являются: создание условий для стабилизации или регрессирования гипертрофированного миокарда путем индукции локального инфаркта МЖП, уменьшения степени обструкции, градиента давления в его выносящем тракте, проявлений кардиоишемического и аритмического синдромов, торможения прогрессирования диастолических (систо-диастолических) нарушений левого желудочка, улучшение качества жизни и отдаленного прогноза.

4. Методика проведения этиловой абляции МЖП заключается во введении раствора алкоголя через двухпросветный баллонный катетер в коронарное русло путем катетеризации коронарной артерии пункционным методом. Баллон-катетер следует вводить в первую септальную ветвь передней нисходящей артерии по

коронарному проводнику. Полное перекрытия ее просвета осуществляется при помощи раздутия баллона до диаметра септальной артерии. Эхоконтрастирование выполняется путем введения 0,5-1,5 мл контрастно-воздушной смеси непосредственно в септальную артерию, проксимальную часть перегородки и/или место контакта створки митрального клапана с гипертрофированной перегородкой. При введении в септальную артерию можно наблюдать изменение эхо-сигнала и значимое снижение градиента давления. В последующем, в сосуд вводится 96% этиловый спирт. Объем вводимого спирта зависит от диаметра артерии. Баллон целесообразно сохранить в надутым состоянии 10 минут, а затем извлечь. При контрольном ЭхоКГ-исследовании можно наблюдать «обеднение» кровотока МЖП. В случае сохранения кровотока в перегородочной артерии, абляцию необходимо повторить. Процедуру следует считать успешной, если градиент давления в выносящем тракте левого желудочка, измеряемый интервенционным (катетерным) методом снижается от исходного на 30 мм рт.ст. и более.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Публикации в рецензируемых научных изданиях:

1. Игнатенко Г. А. Сравнительная эффективность хирургического и медикаментозного лечения у больных гипертрофической кардиомиопатией / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, О. В. Макаrchук // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2014. – Вип. 5(125). – С. 148-154.
2. Игнатенко Г. А. Влияние медикаментозного и хирургического методов на качество жизни и приверженность к лечению у больных гипертрофической кардиомиопатией / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, О. В. Макаrchук // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2014. – Вип. 6(126). – С. 147-152.
3. Качество жизни, самооценка и нежелательные явления у больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией на фоне медикаментозного, электрофизиологического и хирургического лечения / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, О. В. Макаrchук, Е. А. Контовский, И. С. Евтушенко, Е. А. Субботина, А. Н. Гончаров // Медико-социальные проблемы семьи. – 2016. - №2. – С. 48-52.
4. Игнатенко Г. А. Результаты интервенционного лечения больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, О. В. Макаrchук, К. С. Щербаков, Е. Н. Кошелева // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2017. - №1. – С. 5-7.

Публикации в других изданиях

5. Отдаленные результаты наблюдения у больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией отдаленные результаты под влиянием медикаментозного, электрофизиологического и хирургического методов лечения / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, О. В. Макаrchук, И. С. Евтушенко, А. Н. Гончаров, Б. Л. Ракитов // Сборник научных трудов памяти профессора Е.М. Витебского (юбилейный выпуск), Донецк. – 2016. – С. 400-405.

Публикации апробационного характера

6. Макаrchук О. В. Лечение пациентов с обструкцией выносящего тракта левого желудочка на фоне гипертрофической кардиомиопатии / О. В. Макаrchук, А. В. Терешкова // «Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації», 2011. – С. 217-217.

7. Макаrchук О. В. Обґрунтування застосування бета-адреноблокаторів в гострому тесті у хворих на гіпертрофічну кардіопатію з супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень / О. В. Макаrchук // Матеріали 74-го міжнародного медичного конгресу молодих вчених «Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації», Донецьк. -2012. -С. 131.

8. Ігнатенко Г.А. Застосування ліпофлавоу у хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію з шлуночковою екстрасистолією високих градацій і брадикардією / Г. А. Ігнатенко, О. В. Макаrchук // Тези доповідей 20-22 березня 2012 «Людина та ліки - Україна», Київ -2012. - С.56.

9. Ігнатенко Г. А. Якість життя хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію / Г. А. Ігнатенко, О. В. Макаrchук, Г. С. Рибалко / Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Терапевтичні читання: сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів (присвячена 80-ти річчю з дня народження академіка Є.М. Нейко)». - 2012. - С.68-69.

10. Котлярова О. Г. Кардіо-респіраторні порушення у хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію / О. Г. Котлярова, О. В. Макаrchук, Д. Е. Майлян // Матеріали 75-го міжнародного медичного конгресу молодих вчених «Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації», Донецьк. - 2013. - С. 130.

11. Макаrchук О. В. Якість життя при медикаментозних і хірургічних методах лікування хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію / О. В. Макаrchук, О. Г. Котлярова // Матеріали 76-го міжнародного медичного конгресу молодих вчених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації», Донецьк, 23-25 квітня 2014. - С. 99.

12. Макаrchук О. В. Динамика градиента давления в выносящем тракте левого желудочка как маркер прогноза при гипертрофической кардиомиопатии / О. В. Макаrchук, Е. Г. Котлярова // Материалы 77-го международного медицинского конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины», посвященного 85-летию ДонНМУ им. М.Горького. Донецк, 14-15 мая 2015. - С. 134.

13. Игнатенко Т.С. Сравнительная эффективность медикаментозного и хирургического лечения больных гипертрофической кардиомиопатией. // Российский национальный конгресс кардиологов / Т. С. Игнатенко, О. В. Макаrchук, И. С. Евтушенко // Российское кардиологическое общество в год борьбы с сердечно - сосудистыми заболеваниями в России. Материалы конгресса. – Москва, 22-25 сентября 2015. - С. 288.

14. Игнатенко Г. А. Сравнительный анализ качества жизни больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией при использовании лекарственного, электрофизиологического и хирургического методов лечения в

отдаленном периоде / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, О. В. Макаrchук // Материалы ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии» (электронная версия), Донецк. - 2016. – С. 3-7.

15. Динамика маркеров прогрессирования обструктивной гипертрофической кардиомиопатии в отдаленный промежуток времени / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, И. С. Евтушенко, О. В. Макаrchук // 5 всероссийский межрегиональный конгресс «Балтийский медицинский форум», 2016. – С. 29-29.

16. Игнатенко Г. А. Оценка влияния медикаментозных, хирургических и электрофизиологических методов на маркеры прогрессирования гипертрофической кардиомиопатии / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, О. В. Макаrchук // Российский конгресс кардиологов. – Екатеринбург, 2016. - С. 374-375.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ГКМП	гипертрофическая кардиомиопатия
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
КДО	конечнодиастолический объем
КСО	конечносистолический объем
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
МЖП	межжелудочковая перегородка
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
УО	ударный объем
ФВ	фракция выброса левого желудочка
ФП	фибрилляция предсердий
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
М	среднее значение
m	ошибка среднего значения
NT-proBNP	предшественник мозгового натрийуретического пептида
TIMP-1	маркер миокардиального ремоделирования
W	критерий Вилкоксона
p	достоверность статистического показателя
χ^2	критерий Хи-квадрат