

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. М. ГОРЬКОГО

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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор, член-корр. НАМН
Украины, заслуженный деятель
науки и техники Украины, Лауреат
Государственной премии Украины,
Игнатенко Григорий Анатольевич

Донецк-2017

СОДЕРЖАНИЕ

ВСТУПЛЕНИЕ	4
РАЗДЕЛ 1. Эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, медикаментозное, электрофизиологическое и хирургическое лечение обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) (обзор литературы).....	10
1.1.Эпидемиология и патогенез	10
1.2.Патоморфологические изменения сердца при ГКМП.....	18
1.3. Клинические проявления ГКМП.....	19
1.4. Диагностика ГКМП.....	22
1.5. Медикаментозное лечение ГКМП.....	24
1.6. Хирургическое и электрофизиологическое лечение ГКМП.....	31
РАЗДЕЛ 2. Материал и методы исследования.....	39
2.1. Характеристика обследованных больных.....	39
2.2. Методы исследования.....	46
2.2.1. Лабораторные методы исследования.....	47
2.2.2. Инструментальные методы исследования.....	48
2.2.3. Методика выполнения этиловой абляции.....	52
2.2.4. Методы оценки качества жизни.....	54
2.2.5. Критерии оценки эффективности лечения.....	54
2.2.6. Статистические методы.....	55
РАЗДЕЛ 3. Клинико-морфо-функциональное состояние сердца и лабораторные показатели у больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.....	56
3.1.Клинические проявления у больных обструктивной ГКМП.....	56
3.2.Электрокардиографические, электрофизиологические и функциональные изменения у больных ГКМП.....	61
3.3.Эхокардиографические изменения при обструктивной ГКМП.....	74
3.4. Липидный обмен, функция сосудистого эндотелия и реология	

крови, маркеры миокардиального ремоделирования и хронической сердечной недостаточности у больных ГКМП.....	83
РАЗДЕЛ 4. 6-ти месячная динамика клинических, лабораторных и морфофункциональных параметров у больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией под влиянием медикаментозного, электрофизиологического и хирургического методов лечения.....	88
РАЗДЕЛ 5. Сравнительная 6-ти месячная эффективность и результаты 5-ти летнего лечения больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией под влиянием медикаментозного, электрофизиологического и хирургического методов лечения.....	105
5.1. Сравнительная 6-ти месячная эффективность под влиянием медикаментозного, электрофизиологического и хирургического методов лечения.....	105
5.2. Отдаленные результаты наблюдения под влиянием медикаментозного, электрофизиологического и хирургического методов лечения.....	110
РАЗДЕЛ 6. Качество жизни, самооценка и нежелательные/побочные явления у больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией на фоне медикаментозного, электрофизиологического и хирургического методов лечения.....	120
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	125
ВЫВОДЫ.....	136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	138
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	140
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	141

ВСТУПЛЕНИЕ

Актуальность темы исследования. 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 [5; 15; 84; 144]. 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 [11; 12; 27; 42].

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 [96; 105; 134]. К базисной патогенетической терапии с доказанными кардиопротективными эффектами относятся бета-адреноблокаторы (БАБ), амиодарон, антагонисты кальция группы верапамила и дилтиазема [85; 116; 198]. 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 [94; 118; 126; 176].

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 [1; 19; 112; 180]. 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 [43; 157; 205].

Цель исследования. Сравнительная оценка 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.

Научная новизна полученных результатов. Получило дальнейшее развитие изучение особенностей клинического течения и морфофункциональных изменений сердца у больных обструктивной ГКМП. Впервые детально изучен комплекс эндотелиальных, агрегационных и метаболических патогенетических механизмов формирования и прогрессирования кардиомиопатии. Впервые оценены маркеры прогрессирования миокардиальной дисфункции и активности ремоделирования при обструктивной ГКМП. Соискателем модифицирована методика, уточнены, модифицированы и конкретизированы показания к проведению алкогольной чрескатетерной абляции межжелудочковой перегородки (МЖП). Впервые проведен сравнительный анализ 6-ти месячного и 5-ти летнего лечения с использованием алкогольной абляции, проанализирована его безопасность, оценены качество жизни и прогноз в сравнении с медикаментозным лечением и имплантацией двухкамерного кардиостимулятора.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов. На основании выполненного комплекса клинических, инструментальных, лабораторных, социологических и статистических исследований проанализированы новые, ранее недостаточно изученные патогенетические механизмы формирования/прогрессирования обструктивной ГКМП. Впервые в Донбассе модифицирована и внедрена методика чрескатетерной алкогольной абляции МЖП, уточнены и конкретизированы показания к ее выполнению, проведена сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения, выживаемости и параметров качества жизни при использовании медикаментозного, электрофизиологического и малоинвазивного хирургического лечения больных обструктивной кардиомиопатии.

Методы исследования: клинические (расспрос и физикальное обследование больного); 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, морфофункциональные и лабораторные проявления обструктивной ГКМП характеризуются стенокардитическим, синкопальным, аритмическим, систолодиастолическим, гипервязким, гиперлипидемическим и эндотелиальным синдромами.

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 (желудочковой тахикардии, желудочковой экстрасистолии высоких градаций, фибрилляции желудочков) и тромботических событий (субмассивной тромбоэмболии легочной артерии и кардиоэмболических инсультов).

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.

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.

РАЗДЕЛ 1

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ, ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОБСТРУКТИВНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология и патогенез ГКМП

ГКМП является единственным кардиоваскулярным заболеванием, которое может манифестировать в любом возрасте человека от младенчества до глубокой старости [29; 42; 171; 211].

Подробное описание макро- и микроскопической картины ГКМП впервые представил в 1958 году английский ученый R. Teare. Это нашло отражение в соответствующих терминах заболевания: «идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз», «мышечный субаортальный стеноз», «гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия» [6]. Наиболее универсальным и общепринятым на сегодняшний день является термин «гипертрофическая кардиомиопатия» [13; 14].

Частота ГКМП у взрослых в странах Европы, Азии и Африки колеблется от 0,02 до 0,23% [27; 40; 65; 177].

Ежегодная смертность колеблется в пределах от 1 до 6%, у лиц с высоким риском внезапной смерти – достигает 4-6% [14]. В США, по крайней мере, 600 000 человек имеют признаки ГКМП [169; 185; 188; 198]. При отсутствии отечественных эпидемиологических исследований полагают о наличии не менее 250 000-300 000 больных [211].

ГКМП является преимущественно генетически обусловленным заболеванием мышцы сердца, характеризующимся комплексом специфических морфофункциональных изменений и неуклонно прогрессирующим течением с высокой угрозой развития тяжелых,

жизнеугрожающих аритмий и внезапной смерти [27; 29; 40]. ГКМП характеризуется массивной гипертрофией миокарда левого и/или реже правого желудочка, чаще асимметричного характера за счет утолщения МЖП, нередко с развитием обструкции (систолического градиента давления) выносящего тракта левого желудочка при отсутствии других потенциальных причин (артериальная гипертензия, клапанные пороки и специфические заболевания сердца) [70; 74].

Различают асимметричную и симметричную формы заболевания [5]. Чаще встречается асимметричная форма с преимущественной гипертрофией верхней, средней или нижней трети МЖП, толщина которой может быть в 1,5-3 раза больше толщины задней стенки левого желудочка (ЛЖ) и нередко превышает 15 мм, достигая 50-60 мм [78]. В части случаев гипертрофия МЖП сочетается с увеличением мышечной массы передней или переднебоковой стенки, тогда как толщина задней стенки остается практически не измененной [84]. Реже преобладает гипертрофия верхушки (так называемая апикальная форма ГКМП) с возможным переходом на нижнюю часть МЖП или переднюю стенку ЛЖ [94]. Для симметричной формы ГКМП характерно равномерное утолщение передней, задней стенки ЛЖ и МЖП (концентрическая гипертрофия ЛЖ). В отдельных случаях может гипертрофироваться миокард правого желудочка [116].

Масса сердца резко увеличивается, достигая в отдельных случаях 800-1000 граммов [126]. Полость левого желудочка обычно уменьшена. Особый интерес представляют случаи так называемой обструктивной формы ГКМП с асимметричным (или тотальным) поражением МЖП и обструкцией выходного тракта ЛЖ [127]. В этих случаях говорят о наличии у больного идиопатического субаортального подклапанного (мышечного) стеноза, который приводит к наиболее тяжелым изменениям внутрисердечной гемодинамики [94].

Установлено, что в основе формирования ГКМП лежат генетические факторы, а именно: наследственные аномалии, или спонтанные мутации в

локусах нескольких генов, контролирующих структуру и функцию сократительных белков миокарда (b-миозина тяжелых цепей, тропонина Т, тропонина I, а-тропомиозина и миозин-связывающего белка) [31; 41; 139; 147]. Мутации в генах MYH7, кодирующих β -миозин тяжелых цепей, и MYBPC3, кодирующих миозин-связывающий белок являются наиболее распространенными – до 1/3 всех случаев заболевания [55; 79; 130; 149]. Известные мутации генов приводят к синтезу аномального тяжелой цепи b-миозина, реже – тропонина Т и а-тропомиозина [114; 160; 166; 170]. Аномальные белки запускают процесс дезорганизации саркомера и приводят к нарушению его структуры и функции [41]. Примерно в половине случаев ГКМП носит семейный характер, и наследование аномалий генов происходит по аутосомно-доминантному типу [206]. Примерно у 50% близких родственников, больных семейной ГКМП (родителей, родных братьев и сестер), выявляются признаки гипертрофии МЖП [191]. В иных ситуациях не удастся доказать семейный характер ГКМП и заболевание связывают со спонтанными мутациями генов, возможно, происходящими под действием неблагоприятных факторов среды [140]. Определенное значение в формировании заболевания предоставляется действиям нейрогормональных факторов: катехоламинов, инсулина, соматотропного гормона, нарушением функции щитовидной и паращитовидной желез [130; 166; 191].

Характерной особенностью морфологической картины ГКМП является гипертрофия миокарда ЛЖ при отсутствии морфологических признаков врожденных и приобретенных пороков сердца, гипертонической болезни, ИБС и других заболеваний, которые способны вызвать развитие подобной гипертрофии [31].

Обструкция выносящего тракта возникает вследствие переднего систолического движения створок митрального клапана и систолического контакта створок с МЖП [84; 154; 156]. Механическое сопротивление в выносящем тракте создает условия для увеличения скорости выброса в период раннего систолического изгнания крови из ЛЖ, переднего

систолического движения передней створки митрального клапана и ее средне-систолического соприкосновения с МЖП, возникающих в результате присасывающего эффекта/феномена Вентури [6]. Неправильно ориентированные сосочковые мышцы тянут митральный клапан, створки которого к тому же имеют избыточную длину, в сторону МЖП, что приводит к уменьшению и без того суженного выносящего отдела ЛЖ, что усугубляет его обструкцию [30]. Неизбежным следствием смещения митральной створки является перегрузка левого предсердия и митральная регургитация, тяжесть которой прямо пропорциональна выраженности обструкции. Обструкция является дополнительной гемодинамической причиной развития дилатации ЛП [66; 135].

Обструкция приводит к сложным нарушениям внутрисердечной гемодинамики, в том числе к увеличению систолического давления в полости желудочка, удлинению периода расслабления камер, повышению диастолического давления в ЛЖ, митральной регургитации, ишемии миокарда, уменьшению сердечного выброса [201]. Обструкция ЛЖ при ГКМП носит динамический характер, меняется в зависимости от степени нагрузки и сократимости миокарда, объема желудочка, состояния постнагрузки [142]. Нарастание градиента давления в выносящем тракте отмечается при физической нагрузке, увеличении силы сердечных сокращений и назначении препаратов с положительным инотропным эффектом, в т.ч. и гликозидами, которые при ГКМП противопоказаны. Выраженность обструкции снижается в условиях увеличения преднагрузки ЛЖ (увеличение объема циркулирующей крови), при снижении сократительной функции миокарда и назначении препаратов с отрицательным инотропным эффектом [12].

Соприкосновение передней створки митрального клапана с МЖП, наблюдаемое практически у всех больных обструктивной ГКМП, приводит к нарушению её движения [16]. В результате хронической травмы передней створки при соприкосновении с МЖП в диастолу у больных с ГКМП

отмечается уплотнение и утолщение её, а также соответствующей эндокардиальной поверхности МЖП [40].

В средней трети МЖП описана среднежелудочковая обструкция, когда сужение мышечного типа создается между перегородкой и задней папиллярной мышцей [45]. Обструктивный тип заболевания с выраженным внутрижелудочковым градиентом давления приводит к увеличению напряжения стенки ЛЖ, вторичной ишемии миокарда, к гибели кардиомиоцитов и развитию фиброзной ткани [70].

Выделяют 4 основные морфологические типы ГКМП: I – преимущественная гипертрофия базальных отделов МЖП; II – асимметричная гипертрофия МЖП на всем протяжении; III – концентрическая (симметричная) гипертрофия ЛЖ; IV – гипертрофия верхушки сердца («верхушечная кардиомиопатия») [71; 74].

Наиболее распространенным (в 55-90%) морфологическим вариантом ГКМП является асимметричная гипертрофия МЖП, которая охватывает всю перегородку, или локализуется в ее базальной части [13; 177]. Реже встречаются симметричная гипертрофия (у 5-30% больных) и асимметричная гипертрофия ЛЖ другой локализации, в основном изолированная верхушечная гипертрофия (в 3-14%) и так называемая «срединная» или мезовентрикулярная обструкция (до 1%) [30].

Различают две формы идиопатической ГКМП: диффузную и локальную. Локальную обозначают еще как «идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз». При первой форме определяется диффузное утолщение миокарда ЛЖ и МЖП, а правые отделы сердца гипертрофируются редко, размер полостей сердца нормальный или уменьшенный [66]. При верхушечной локализации гипертрофии формируется субаортальное сужение (субаортальный мышечный стеноз) [135].

Для ГКМП характерна асимметричная гипертрофия МЖП. Толщина ее всегда, больше, чем толщина ЛЖ. Иногда наблюдается изолированная гипертрофия МЖП без гипертрофии стенки ЛЖ. Микроскопически,

особенно в МЖП, мышечные волокна имеют характерную картину [27]. Вместо параллельного расположения, кардиомиоциты изменяют свое позиционирование, располагаясь перпендикулярно.

В зависимости от наличия или отсутствия систолического градиента давления в полости ЛЖ, ГКМП разделяют на обструктивную и необструктивную. При этом асимметричная гипертрофия МЖП может быть как обструктивной, так и не обструктивной [6]. В первом варианте, известном под названием «идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз», градиент давления образуется в суженном, из-за гипертрофии, выносящем тракте ЛЖ в результате контакта створки митрального клапана с утолщенной МЖП [28-29]. Если препятствие возникает на уровне папиллярных мышц (гипертрофия средней доли МЖП), тогда говорят о мезовентрикулярной обструкции [200]. Морфологические варианты в виде симметричной и верхушечной гипертрофии ЛЖ, как правило, представляют необструктивную форму заболевания. В зависимости от выраженности утолщения миокарда, условно выделяют 3 степени гипертрофии: 1) умеренная гипертрофия - 15-20 мм, 2) средней степени - 21-25 мм, 3) значительная гипертрофия - более 25 мм [42]. Между тем, патологический процесс при ГКМП не ограничивается только миокардом. Иногда определяется гипертрофия папиллярных мышц, утолщение эндокарда, в основном по ходу выносящего тракта ЛЖ [156]. Формирование значительной асимметричной или симметричной гипертрофии ЛЖ, наряду с фиброзом миокарда и аномальным утолщением стенки мелких коронарных артерий, приводит к выраженным изменениям внутрисердечной гемодинамики и коронарного кровообращения, которые объясняют некоторые клинические проявления при ГКМП [5].

Диастолическая дисфункция составляет основу гемодинамических нарушений при любых формах ГКМП [2; 24; 26; 33]. Она вызвана увеличением ригидности гипертрофированного и склерозированного сердечной мышцы и нарушениями процесса активного расслабления желудочков в диастолу [52]. Закономерными последствиями нарушения

диастолического наполнения ЛЖ являются: рост конечно-диастолического давления в ЛЖ; повышение давления в левом предсердии и в венах малого круга кровообращения; атриодилатация при отсутствии дилатации ЛЖ; застой крови в малом круге кровообращения (одна из форм диастолической ХСН; уменьшение сердечного выброса (на поздних стадиях развития заболевания при формировании систоло-диастолической дисфункции ЛЖ) в результате затруднения диастолического наполнения желудочка и снижение конечно-диастолического объема (КДО) за счет уменьшения объема ЛЖ [58; 123; 179; 184].

Систолическая функция у больных ГКМП, как правило, не нарушена или даже повышена, а сила сокращения гипертрофированного ЛЖ и скорость изгнания крови в аорту обычно резко возрастают. Увеличивается при этом и фракция выброса (ФВ) [134]. Однако это совсем не противоречит снижению ударного объема (УО) и сердечного выброса, так и высокие значения ФВ, и низкие значения УО объясняются резким уменьшением КДО и конечно-систолического объема (КСО). Поэтому при снижении КДО, увеличивается ФВ и уменьшается УО [37; 46; 49; 152].

Относительная коронарная недостаточность - одна из характерных признаков ГКМП [201]. Развитие кардиоишемического синдрома обусловлено: сужением мелких коронарных артерий за счет гипертрофии гладкомышечных клеток и развития соединительной ткани в стенке артерий («болезнь мелких коронарных артерий»); повышением конечно-диастолического давления в ЛЖ, что приводит к падению градиента давления между аортой и полостью ЛЖ и, соответственно, к уменьшению коронарного кровотока; высоким интракардиальным напряжением стенки сердца, что способствует сдавливанию и окклюзии мелких субэндокардиальных коронарных сосудов; несоответствием значительно увеличенной мышечной массы ЛЖ и капиллярного русла сердца; повышением потребности миокарда в кислороде на фоне гиперконтрактильности сердечной мышцы [11].

Характерным проявлением обструктивной ГКМП является

аритмический синдром. Высокий риск желудочковых и наджелудочковых аритмий, а также значительный риск внезапной аритмической смерти, обусловленный преимущественно выраженной электрической неомогенностью и нестабильностью миокарда желудочков и предсердия, которое у больных ГКМП возникает в результате очагового «мозаичного» расположения участков миокарда, обладающих различными электрофизиологическими свойствами (гипертрофия, очаговый фиброз, локальная ишемия) [21; 23; 103; 104]. Определенное значение в возникновении аритмий имеет растяжение стенки ЛП, а также токсическое действие катехоламинов на миокард желудочков [73]. Динамическая обструкция выносящего тракта ЛЖ при идиопатическом субаортальном мышечном стенозе развивается у больных с обструктивной формой ГКМП преимущественно при асимметричной гипертрофии МЖП [121].

При выраженной гипертрофии проксимальной доли МЖП происходит сужение выносящего тракта. Поэтому во время изгнания крови в этом отделе резко возрастает линейная скорость кровотока и существенно снижается боковое давление [200]. В области сужения выносящего тракта образуется зона низкого давления, которая оказывает присасывающее действие на переднюю створку митрального клапана (эффект Вентури). Эта створка сближается с МЖП и в течение некоторого времени даже полностью смыкается с ней, создавая препятствие на пути изгнания крови в аорту. Такая помеха может сохраняться на протяжении длительности всего периода изгнания [169]. Патологическое движение передней створки митрального клапана навстречу МЖП усиливается при аномальном расположении папиллярных мышц, неспособных удерживать створки митрального клапана в сомкнутом состоянии [211]. В результате длительного смыкания передней створки МЖП создается внутрижелудочковый градиент давления, величина которого характеризует степень обструкции выносящего тракта ЛЖ. В тяжелых случаях внутрижелудочковый градиент давления может достигать 80-100 мм рт. ст. На величину градиента давления и степень обструкции

выносного тракта влияют 3 основных фактора: сократимость миокарда ЛЖ, величина преднагрузки и постнагрузки [188].

Чем выше сократимость ЛЖ, тем больше линейная скорость кровотока в суженной участке выносящего тракта и выше «присасывающий» эффект Вентури. Поэтому все факторы, увеличивающие сократимость желудочка, усиливают обструкцию выносящего тракта (физическая нагрузка, тахикардия, психоэмоциональное напряжение, введение сердечных гликозидов и других изотропных средств, любая симпатическая гиперактивация, гиперкатехоламинемия) [45; 65]. Напротив, брадикардия или введения лекарственных средств, обладающих отрицательным изотропным действием (БАБ, верапамил, дилтиазем, дизопирамид и др.), способствуют уменьшению обструкции [5].

Снижение преднагрузки ведет к дальнейшему уменьшению объема желудочка и, соответственно, размеров выносящего тракта и сопровождается усугублением его обструкции [16]. Поэтому степень обструкции возрастает при внезапном переходе больного из горизонтального в вертикальное положение, при пробе Вальсальвы, приеме нитратов, при тахикардии. Наоборот, горизонтальное положение, любое увеличение объема циркулирующей крови, уменьшают степень обструкции [30]. Снижение нагрузки приводит к увеличению обструкции выносного тракта ЛЖ, тогда как ее увеличение (увеличение давления, длительная статическая нагрузка, воздействие холода, введение мезатона, норадреналина, стресс), способствует уменьшению внутрижелудочкового градиента давления и степени обструкции [66].

1.2. Патоморфологические изменения сердца при ГКМП

Диффузная (симметричная) гипертрофия миокарда ЛЖ характеризуется равномерным утолщением его стенок, значительным увеличением отношения массы ЛЖ к суммарной массе сердца. Полость ЛЖ обычно уменьшена.

Полости предсердий увеличены. При асимметричной гипертрофической форме определяется локальное утолщение МЖП (тотальное или частичное), одной из стенок или вершины сердца [6].

Обструктивная ГКМП характеризуется деформацией полости левого желудочка (вплоть до конфигурации типа песочных часов) вследствие локального утолщения в пределах верхних $2/3$ МЖП и в области переднебоковой стенки левого желудочка. Обычно при этой форме ГКМП обнаруживаются более высокое прикрепление, утолщение и укорочение сосочковой мышцы передней створки митрального клапана [70]. Гистологическая картина неоднородна и лишь в отдельных случаях имеет признаки характерной дезорганизации мышечных волокон (хаотичная ориентация вокруг соединительнотканых прослоек), считавшейся специфичной для асимметричных форм ГКМП [94]. При этой форме имеются два типа патоморфологических изменений. Первый характеризуется дистрофией ядер и выраженными очагами склероза коллагена при умеренной гипертрофии мышечных волокон. Второй тип отличается значительной гипертрофией мышечных волокон при отсутствии склероза [116]. В мышечных волокнах и в структурах соединительной ткани гистохимически определяются признаки дистрофии и реактивных компенсаторных изменений. Как и при других видах гипертрофии мышечных волокон, содержание гликогена в них увеличено. В миокарде повышено содержание соединительной ткани, избыток митохондрий, их набухание, частичная атрофия или полное исчезновение крист, уменьшение числа миофибрилл, что отражает сложный характер повреждения кардиомиоцитов, но не специфику болезни.

1.3. Клинические проявления ГКМП

Известны несколько основных вариантов течения заболевания и исходов: стабильно доброкачественное течение; внезапная смерть [32; 96;

105; 143]; прогрессирующее течение; появление синкопальных состояний [195]; появление систолической дисфункции ЛЖ; «конечная стадия» - дальнейшее прогрессирование явлений застойной ХСН, связанной с ремоделированием и систолической дисфункцией ЛЖ [37; 46; 49; 134; 152]; развитие фибрилляции предсердий (ФП) и связанных с ней осложнений, в частности тромбоэмболических [134; 152].

ГКМП отличается значительным полиморфизмом клинических проявлений, что затрудняет ее диагностику. Заболевание может встречаться в любом возрасте, однако первые клинические проявления манифестируют в возрасте 22-25 лет, причем мужчины болеют примерно в два раза чаще женщин [15]. По клинικο-физиологической классификации Нью-Йоркской сердечной ассоциации различают несколько стадий ГКМП: I стадия – градиент давления в выходном тракте ЛЖ не превышает 25 мм рт. ст. Больные в этой стадии обычно не предъявляют жалоб. II стадия определяется при величине градиент давления до 36 мм рт. ст. Жалобы появляются при физической нагрузке. III стадия устанавливается при градиенте давления до 44 мм рт. ст. Пациентов в этой стадии беспокоит одышка, стенокардия. IV стадия определяется при градиенте давления больше 45 мм рт. ст. В этой стадии при устойчивости высокого градиента давления возникают нарушения гемодинамики и соответствующие им клинические проявления [18].

Выделяют 9 клинических вариантов заболевания: малосимптомный, вегетодистонический, инфарктоподобный, кардиалгический, аритмический, декомпенсационный, псевдоклапанный, молниеносный, смешанный [11-12, 27; 29; 127].

Длительное время заболевание может протекать бессимптомно, и объективные признаки ГКМП выявляются случайно. Первые клинические признаки чаще возникают в возрасте 25-40 лет. Одышка вначале появляется при физической нагрузке, а затем и в покое [12]. Она обусловлена повышением конечно-диастолического давления в ЛЖ, ЛП и легочных венах и является следствием диастолической дисфункции [30]. В некоторых

случаях одышка может усиливаться при переходе больного в вертикальное положение, особенно у пациентов с обструктивной формой ГКМП, что связано с уменьшением венозного притока крови к сердцу и еще большим снижением наполнения ЛЖ [65].

Головокружение и обмороки у таких пациентов объясняются преходящим нарушением перфузии головного мозга и обусловлены снижением сердечного выброса и наличием обструкции выносящего тракта ЛЖ. Головокружение и обмороки возможны при быстром переходе больного из горизонтального в вертикальное положение, что снижает величину преднагрузки и также увеличивает обструкцию выносящего тракта [27]. Обморок провоцируется физической нагрузкой, натуживанием и даже едой. В последнем случае нередко возникает вазодилатация, снижение постнагрузки и увеличение обструкции выносящего тракта [198]. Обморок чаще развивается у мужчин 40-50 лет при физической нагрузке, сопровождается болью в сердце, чувством нехватки воздуха [188]. Во время приступа регистрируется снижение артериального давления, слабый медленный пульс, судороги и непроизвольное мочеиспускание. В постсинкопальном периоде могут сохраняться неприятные ощущения в области сердца, общая слабость. Обморок повторяется с частотой от 1-2 в месяц до нескольких раз в жизни, но увеличение частоты приступов является прогностически неблагоприятным признаком. Следует иметь в виду, что употребление препаратов с положительным изотропным действием - вазодилататоров и диуретиков у таких больных может приводить к росту степени динамической обструкции и появлению или учащению синкопов [156].

Приступы стенокардии у больных ГКМП возникают в результате сужения мелких коронарных артерий и изменений внутрисердечной гемодинамики. Чаще стенокардия появляется во время выполнения физической нагрузки или психоэмоционального напряжения [126]. Прием нитратов не устраняет стенокардию, а, наоборот, может ухудшить состояние больного, поскольку усиливает степень обструкции и способствует

ужесточению диастолической дисфункции ЛЖ [78]. Сердцебиение и перебои в работе сердца могут быть связаны с возникновением ФП, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии и пароксизмальной желудочковой тахикардии [73].

Как отмечают исследователи, иногда первым и последним проявлением ГКМП может быть внезапная сердечная смерть [96; 105; 143; 193].

1.4. Диагностика ГКМП

У больных с обструктивной ГКМП объективные признаки заболевания проявляются довольно рано. Верхушечный толчок в большинстве случаев усилен за счет гипертрофии ЛЖ. Нередко определяется так называемый двойной верхушечный толчок, что связано с усиленным сокращением ЛП и ЛЖ. Иногда вдоль левого края грудины определяется систолическое дрожание. Границы сердца могут быть несколько смещены влево, «талиия» сердца сглажена за счет расширенного ЛП. Аускультация сердца позволяет выявить наиболее специфические признаки обструктивной формы ГКМП [6]. Тоны сердца часто не изменены, возможно, расщепление I тона в связи с несинхронным сокращением левого и правого желудочков. Акцент II тона на легочной артерии появляется при значительном повышении давления в легочной артерии. Часто на верхушке выслушивается ритм пресистолического галопа за счет появления патологического IV тона (усиление сокращения ЛП и высокое конечно-диастолическое давление в ЛЖ). У части больных отмечается парадоксальное расщепление II тона на аорте. Систолический шум является аускультативным признаком обструктивной ГКМП. Он отражает возникновение динамического градиента давления между ЛЖ и аортой. Шум громкий, грубый, выслушивается обычно вдоль левого края грудины и проводится на сосуды шеи. Характер шума - crescendo-decrescendo (ромбовидной формы), причем шум, обычно отстает от I тона на значительном расстоянии. Это объясняется тем, что в начале фазы

изгнания поток крови в аорту беспрепятственный, и лишь в середине и конце систолы возникает динамическая обструкция выносящего тракта ЛЖ и турбулентный поток крови [13].

Систолический шум, так же, как и сама обструкция выносящего тракта, усиливается при физической нагрузке, снижении АД, уменьшении венозного притока крови к сердцу. Ослабление шума наблюдается при уменьшении сократимости миокарда (прием БАБ), повышении АД, а также в горизонтальном положении больного. Следует иметь в виду, что у некоторых больных шум определяется только после физической нагрузки [14].

На верхушке часто выслушивается систолический шум митральной регургитации. Он мягче, нежнее, начинается после I тона, носит голосистолический характер и проводится в подмышечную область. В тяжелых случаях обструктивной ГКМП определяется дикротический пульс.

Практически у всех больных ГКМП обнаруживают изменения на ЭКГ, причем в некоторых случаях задолго до появления эхокардиографических признаков гипертрофии МЖП или других отделов ЛЖ. Наибольшее значение имеют следующие изменения: признаки гипертрофии ЛЖ, неспецифические изменения конечной части желудочкового комплекса (депрессия сегмента S-T и инверсия зубца T), признаки электрической перегрузки и гипертрофии предсердия (P-mitrale), патологический зубец Q или комплекс QS (причинами являются аномальное распространение возбуждения по МЖП или другим гипертрофированным отделам ЛЖ и большие участки фиброзной ткани в МЖП, передней или задней стенках ЛЖ), наджелудочковая и желудочковая аритмии [15; 163; 168].

При суточном мониторингировании ЭКГ изменения выявляются при ГКМП в 80% случаев. Часто регистрируются желудочковые аритмии высоких градаций, которые являются предвестником фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти [68]. При верхушечной локализации гипертрофии в левых грудных отведениях могут регистрироваться гигантские отрицательные зубцы T и выраженная депрессия сегмента S-T [3].

У некоторых бессимптомных больных единственным проявлением являются гигантские зубцы R и глубокие S в одном или нескольких грудных отведениях. В других случаях при наличии выраженной гипертрофии (по данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ)), ЭКГ была практически нормальной [11].

ЭхоКГ-исследование является основным методом, позволяющим верифицировать диагноз ГКМП и оценить степень интракардиальной обструкции. Наибольший интерес представляет ультразвуковая диагностика обструктивной формы ГКМП с асимметричной гипертрофией МЖП и обструкцией выносящего тракта ЛЖ. Признаками этой формы ГКМП являются: утолщение МЖП и ограничение ее подвижности, уменьшение полости ЛЖ и расширение ЛП, систолическое движение передней створки митрального клапана, возникающее в результате значительного ускорения кровотока в суженной части выносящего тракта ЛЖ и присасывающего эффекта Вентури, систолическое прикрытие аортального клапана в середине систолы и появление динамического градиента давления в выносящем тракте ЛЖ, высокая линейная скорость кровотока в выносящем тракте ЛЖ и характерна двугорбая форма спектрограммы скорости трансаортального потока крови, признаки выраженной диастолической дисфункции, гиперкинезия задней стенки ЛЖ, митральная регургитация [30].

ДНК-анализ мутантных генов — наиболее точный метод верификации диагноза ГКМП. Он позволяет идентифицировать носителей мутаций, ассоциированных с ГКМП, в связи с чем может быть использован в качестве скрининга в доклинической стадии среди лиц, имеющих случаи ГКМП в семейном анамнезе [137; 161; 170; 191; 206].

1.5. Медикаментозное лечение ГКМП

Основными задачами лечения являются: 1) коррекция основных патофизиологических расстройств гемодинамики (ишемии, диастолической

дисфункции, обструкции выносящего тракта, аритмий, превентирования тромботических событий), обеспечивающих уменьшение выраженности симптомов и улучшающих качество жизни больных [10; 43; 48; 157; 205]; 2) предотвращение дальнейшего прогресса патологической гипертрофии миокарда; 3) лечение и профилактика основных осложнений [42; 11; 176].

Лечение осуществляется как медикаментозными, так и хирургическими методами. Общие меры включают ограничение тяжелых физических нагрузок, которые усиливают гипертрофию миокарда, повышают градиент давления и риск внезапной смерти.

Основными препаратами выбора лечения ГКМП являются БАБ и блокаторы кальциевых каналов группы верапамила и дилтиазема [5]. Они оказывают достаточный эффект в отношении ишемии миокарда, одышки, сердцебиения и обмороков примерно у 50% больных, что обусловлено, в основном, способностью этих препаратов уменьшать потребность миокарда в кислороде. Благодаря отрицательному инотропному действию и уменьшению активации симпатoadреналовой системы при физическом и эмоциональном напряжении, БАБ предотвращают возникновение или повышение субаортального градиента давления у больных с латентной и лабильной обструкцией, существенно не влияя на величину этого градиента в покое.

Убедительно показана способность БАБ улучшать функциональный статус пациентов в условиях курсового и длительного применения [11]. Хотя препараты не оказывают прямого влияния на диастолическое расслабление миокарда, они могут улучшать наполнение ЛЖ косвенно - за счет уменьшения частоты сердечных сокращений и предупреждения ишемии сердечной мышцы [14]. В литературе имеются данные, подтверждающие способность БАБ сдерживать и даже приводить к обратному развитию гипертрофии миокарда [42]. Вызываемое БАБ симптоматическое улучшение не сопровождается регрессией гипертрофии ЛЖ и улучшением выживаемости больных [194]. Хотя эффект этих препаратов в отношении

купирования и предупреждения желудочковых и суправентрикулярных аритмий и внезапной смерти не доказан, ряд специалистов все же считают целесообразным их профилактическое назначение больным ГКМП высокого риска, включая пациентов молодого возраста с отягощенным случаем внезапной смерти семейным анамнезом [187].

Предпочтение отдается БАБ без внутренней симпатомиметической активности. Наибольший опыт накоплен по применению пропранолола начиная с 20 мг 3-4 раза в день, с постепенным увеличением дозы под контролем пульса и артериального давления до максимально переносимой 120–240 мг/сут. Следует стремиться к применению возможно более высоких доз препарата, так как отсутствие эффекта терапии БАБ, вероятно, связано с недостаточной дозировкой. При этом нельзя забывать о том, что повышение дозировок существенно увеличивает риск известных побочных эффектов.

При этом существует мнение о том, что кардиоселективные БАБ у больных ГКМП не имеют преимуществ перед неселективными, так как в больших дозах, к достижению которых следует стремиться, селективность практически утрачивается. Следует отметить, что рекомендуемый к применению у больных ГКМП с тяжелыми суправентрикулярными и желудочковыми аритмиями соталол сочетает в себе свойства неселективных БАБ и антиаритмических средств III класса (кордароноподобный эффект).

Благоприятные эффекты БАБ обусловлены уменьшением потребности миокарда в кислороде, отрицательным хроно- и изотропным эффектом, блокировкой избыточной активности симпатoadренальной системы, увеличением диастолы, уменьшением обструкции выносящего тракта ЛЖ, улучшением податливости диастолы гипертрофированного миокарда, стабилизацией клеточных и лизосомальных мембран, угнетением возбудимости [6]. Преимущественно осуществляется назначение низкоселективных БАБ без внутренней симпатомиметической активности (анаприлин, обзидан). Учитывая лабильную динамическую обструкцию, что возникает или усиливается в течение суток при физических и

психоэмоциональных нагрузках, обосновано назначение БАБ с более длительным периодом полувыведения (атенолол, бетаксолол, бисопролол, соталол) [11]. Некоторые исследователи считают, что кардиоселективные БАБ при ГКМП не имеют преимуществ перед селективными, вследствие утраты селективности при употреблении высоких доз препарата (относительная кардиоселективность). При наличии сопутствующей артериальной гипертензии назначается комбинация препаратов: БАБ и сартанов.

При наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса и признаков диссинхронии (по данным ЭКГ и ЭхоКГ) показана имплантация ЭКС, а при отсутствии эффекта от медикаментозного лечения и кардиовертера, такие пациенты являются кандидатами для трансплантации сердца [199; 203; 208].

В случае известных противопоказаний к назначению БАБ или рефрактерности к лечению ими, альтернативой могут быть БКК (верапамил/дилтиазем). Применение их при ГКМП основано на снижении уровня свободного кальция в кардиомиоцитах и нивелировании асинхронии их сокращения, улучшении расслабления миокарда и снижении его сократимости, подавлении процессов гипертрофии миокарда. Они обеспечивают симптоматический эффект у 65-80% больных, включая случаи рефрактерности к лечению БАБ, что обусловлено способностью препарата уменьшать ишемию миокарда, в том числе безболевою, и улучшать его диастолическое расслабление и податливость ЛЖ [128]. Это свойство верапамила обеспечивает повышение толерантности больных к физической нагрузке и снижение субаортального градиента давления в покое при меньшей по сравнению с БАБ способности к уменьшению внутрижелудочковой обструкции в случаях физического и эмоционального напряжения и провокации изопроterenолом. Одновременно верапамил снижает периферическое сосудистое сопротивление вследствие вазодилататорного действия [12]. И хотя этот эффект чаще всего нивелируется непосредственным положительным влиянием на

диастолическую функцию ЛЖ, у отдельных больных с базальной внутрижелудочковой обструкцией в сочетании с повышенным конечно-диастолическим давлением ЛЖ и склонностью к системной артериальной гипотензии при уменьшении постнагрузки внутрижелудочковый градиент давления может резко возрастать. Это способно приводить к развитию отека легких, кардиогенного шока и даже внезапной смерти [143; 193]. Подобные грозные осложнения фармакотерапии верапамилом описаны также у больных необструктивной ГКМП с высоким давлением в левом предсердии, у которых они обусловлены отрицательным инотропным действием препарата.

Классическим препаратом выбора является верапамил, поскольку обеспечивает симптоматический эффект у 60-80% больных, что обусловлено способностью препарата уменьшать ишемию миокарда, в том числе безболевою, улучшать его диастолическое расслабление и податливость ЛЖ [5]. Это свойство верапамила обеспечивает повышение толерантности больных к физической нагрузке и снижение градиента давления в покое [200]. Однако верапамил снижает периферическое сосудистое сопротивление вследствие вазодилатирующего действия, что в определенных случаях приводит к повышению градиента давления, развитию отека легких, кардиогенного шока и даже внезапной смерти. Подобные осложнения описаны у больных с необструктивной ГКМП с высоким давлением в ЛП, поэтому его не следует назначать с большим давлением наполнения ЛЖ, лицам с ортопноэ или с пароксизмальной ночной одышкой. Лечение целесообразно начинать с 20-40 мг 3 раза в день с постепенным повышением до 240 мг/сутки, при этом частота пульса в покое может достигать 50 в минуту. С учетом благоприятного влияния на параметры внутрисердечной гемодинамики и увеличение продолжительности жизни при ГКМП, целесообразно его профилактическое назначение у бессимптомных пациентов [65]. В последние годы все чаще назначается дилтиазем, который назначают в суточной дозе 180-360 мг.

Особого внимания заслуживают производные дигидропиридинового

ряда (нифедипин), которые обеспечивают необходимое угнетение сократимости миокарда и снижение градиента давления [127]. Однако значительная активация нейрогуморальных систем, что присуща этим препаратам и выраженное периферическое действие, может оказать негативный эффект на миокард. По этой причине рекомендуют комбинацию нифедипина (30-60 мг/сутки) с БАБ пролонгированного действия [106]. Оправдано употребление нифедипина у больных с обструктивной ГКМП и выраженным венозным застоем в легких. Возникновение желудочковых аритмий, является показанием к назначению амиодарона, который назначают в суточной дозе 1200 мг в течение 5-7 дней, затем в суточной дозе 800 мг и 600 мг в течение 2-й и 3-й недель лечения с последующим переходом на поддерживающую суточную дозу 200 мг [73]. Кроме амиодарона для лечения аритмий эффективны антиаритмические средства 1 класса - дизопирамид в дозе 150-200 мг 3-4 раза в день [163; 168]. Через выраженное кардиодепрессивное действие и развитие побочных эффектов, препарат не нашел широкого применения для длительного лечения больных ГКМП. Для купирования пароксизмов ФП, кроме указанных препаратов используют БАБ (особенно соталол), верапамил и дигоксин, при неэффективности которых и при наличии показаний прибегают к электроимпульсной терапии [97; 109; 120; 122]. При постоянной форме ФП для контроля частоты сердечных сокращений применяют БАБ или верапамил в сочетании с дигоксином. Оправдана также комбинация амиодарона с БАБ. Симптоматические брадиаритмии, включая синдром слабости синусного узла и выраженную синусовую брадикардию, требуют имплантации ЭКС.

Дизопирамид, относящийся к антиаритмикам IA класса, обладает выраженным отрицательным инотропным эффектом, у больных ГКМП способен снижать уровень обструкции выходного тракта ЛЖ, положительно влияет на структуру диастолы. Эффективность длительного лечения дизопирамидом доказана в отношении больных ГКМП с умеренной обструкцией оттока из ЛЖ [15]. Особенно выгодно использовать этот

препарат у больных с желудочковыми аритмиями. Начальная доза обычно составляет 400 мг/сут с постепенным увеличением до 800 мг. При этом, как и в случае назначения соталола, необходимо контролировать продолжительность интервала Q-T по ЭКГ.

Различные суправентрикулярные тахикардии, главным образом ФП и трепетание предсердий, отмечаются у 10–30% больных ГКМП [185] и обуславливают опасность возникновения или усугубления нарушений кардиогемодинамики, возникновение тромбоэмболий, а также повышенный риск развития фибрилляции желудочков в связи с частой сопутствующей дисфункцией атриовентрикулярного соединения и наличием добавочных проводящих путей между предсердиями и желудочками. Вследствие этого у больных ГКМП пароксизмальные суправентрикулярные аритмии относят к категории потенциально фатальных, а скорейшее восстановление синусового ритма и предупреждение повторных пароксизмов приобретают особенно важное значение.

Для купирования пароксизмов ФП, кроме антиаритмических препаратов IA группы и амиодарона используют БАБ, верапамил и дигоксин, при неэффективности которых прибегают к электроимпульсной терапии [21; 23; 103; 104]. При постоянной форме мерцательной аритмии для контроля частоты сокращений желудочков применяют БАБ или верапамил в сочетании с дигоксином. Это единственный случай, когда больным обструктивной ГКМП можно назначать сердечные гликозиды, не опасаясь повышения внутрижелудочкового градиента давления. Поскольку мерцательная аритмия у больных ГКМП связана с высоким риском системных тромбоэмболий, в том числе инсульта, сразу после ее развития необходимо начинать терапию антикоагулянтами, которые при постоянной форме мерцания предсердий принимают неопределенно долго [121; 125; 153; 209].

При низкой эффективности такой комбинации, а также в случае сочетания ГКМП с ИБС или при наличии кардиоишемических проявлений при ГКМП допустимо осторожное применение органических нитратов в

субмаксимальных дозах, а в некоторых случаях и максимальных доз БАБ. С достаточной эффективностью оправдано применение триметазидина [84].

При лечении сердечной недостаточности у больных ГКМП, терапевтическая стратегия должна быть направлена на регрессию гипертрофии ЛЖ и устранение симптомов сердечной недостаточности путем снижения давления наполнения ЛЖ без уменьшения величины сердечного выброса [152]. В этих случаях препаратами выбора являются ингибиторы АПФ, которые способны блокировать ренин-ангиотензиновую систему и вызвать регрессию гипертрофии ЛЖ [100; 181].

1.6. Хирургическое и электрофизиологическое лечение ГКМП

Хирургическое лечение (миотомия, миэктомия) показано при отсутствии клинического эффекта активной медикаментозной терапии и двухкамерной ЭКС у больных с сердечной недостаточностью III–IV функционального класса (ФК) по NYHA, выраженной асимметричной гипертрофией МЖП и градиента давления в покое ≥ 50 мм рт. ст., выраженной латентной обструкцией, наличием значительных клинических проявлений. Хирургическое лечение снижает градиент давления с улучшением клинической картины у большинства пациентов; включает классические операции – чресаортальную септальную миэктомию по Морроу или ее модификации с высечением зоны гипертрофической части МЖП с конусной части правого желудочка по Бокерия, а также оперативные вмешательства с искусственным кровообращением, характеризующиеся повышенным риском и уровнем летальности 2–4 % [51]. Это, в свою очередь, ограничивает возможности их выполнения у больных пожилого возраста, с сопутствующей патологией и ранее перенесенными оперативными вмешательствами на сердце [113].

При отсутствии клинического эффекта от активной медикаментозной терапии и прогрессировании симптомов заболевания больным ГКМП с

признаками ХСН III–IV ФК по NYHA, с выраженной асимметричной гипертрофией максимальной толщиной МЖП (>20 мм рт.ст) и систолическим градиентом давления равным 50 мм рт.ст. и более, показано хирургическое лечение [85].

При наличии обструкции с аномалиями митрального клапана (наличие его дисфункции, связанное с изменением длины и /или ширины створок и подклапанных структур и, особенно, выраженного переднесистолического движения передней створки митрального клапана) выполняется операция миосептэктомии в сочетании с пластикой или пликацией передней створки МК.

Пациентам ГКМП с толщиной МЖП или стенки ЛЖ менее 18 мм рт.ст миосептэктомия не выполняется в виду высокого риска повреждения МЖП, в таких ситуациях целесообразно выполнять пластику митрального клапана, которой достигается уменьшение переднесистолического движения митрального клапана и систолического внутрижелудочкового градиента давления. При наличии сопутствующей избыточной гипертрофией папиллярных мышц оперативное вмешательство дополняется иссечением папиллярных мышц.

У больных молодого возраста с семейным анамнезом ГКМП с тяжелыми клиническими проявлениями и указанием на раннюю внезапную смерть у родственников показания для больного должны быть расширены [118]. Потенциальными кандидатами для проведения оперативного лечения являются не менее 5% из числа всех больных ГКМП. Операция обеспечивает хороший симптоматический эффект с полным устранением или значительным уменьшением внутрижелудочкового градиента давления у 95% больных и значительным снижением конечно-диастолического давления в ЛЖ у 66% больных [87]. Хирургическая летальность в настоящее время составляет около 3-4%, что сопоставимо с ежегодной летальностью при медикаментозной терапии (2-5%) [56; 121; 145]. Основными нежелательными последствиями операции являются полная АВ блокада, аортальная

регургитация и дефект межжелудочковой перегородки. У 11-20% больных одновременно с данной операцией возникает потребность в одномоментной имплантации митрального клапана в виду возникшей/усилившейся митральной регургитации. Хотя в ходе большинства более ранних исследований не удавалось обнаружить существенного влияния хирургического лечения ГКМП на прогноз, показано улучшение 10-летней выживаемости оперированных больных до 84% по сравнению с 67% в группе лечившихся медикаментозно [158; 173; 182].

В ряде случаев при наличии дополнительных показаний для уменьшения выраженности обструкции и митральной регургитации одномоментно выполняется операция вальвулопластики или протезирования митрального клапана низкопрофильным протезом [51].

В последние годы растущий интерес вызывает изучение возможности использования в качестве альтернативы хирургическому лечению больных обструктивной ГКМП последовательной двухкамерной ЭКС с укороченной атриовентрикулярной задержкой [1; 51]. Вызываемое таким образом изменение последовательности распространения волны возбуждения и сокращения желудочков, которая охватывает вначале верхушку, а затем МЖП, приводит к уменьшению субаортального градиента благодаря снижению регионарной сократимости МЖП и, как следствие, расширению выносящего тракта ЛЖ. Этому способствуют также запаздывание систолического движения кпереди передней створки митрального клапана и уменьшение его амплитуды. Важное значение имеет подбор наименьшего интервала времени задержки нанесения желудочкового импульса после предсердного, которая обеспечивает преждевременную деполяризацию верхушки сердца, не приводя при этом к ухудшению кардиогемодинамики - снижению сердечного выброса. Для этого в ряде случаев приходится прибегать к удлинению времени спонтанной атриовентрикулярной проводимости с помощью терапии БАБ или верапамилом и даже абляции атриовентрикулярного узла. Хотя первоначальные неконтролируемые

наблюдения были весьма обнадеживающими, более поздние рандомизированные исследования показали, что достигаемые при такой электрокардиостимуляции симптоматический эффект и снижение субаортального градиента давления (около 25%) относительно невелики, а существенные изменения физической работоспособности вообще отсутствуют [19; 20; 38; 76]. Не удалось обнаружить и существенного влияния электрокардиостимуляции на частоту внезапной смерти. Обеспокоенность вызывают усугубление нарушения диастолического расслабления миокарда и повышение конечно-диастолического давления в ЛЖ. Очевидно, что до уточнения роли электрокардиостимуляции в лечении обструктивной ГКМП расширенное клиническое применение этого метода не рекомендуется [199; 203; 208].

Последовательная двухкамерная ЭКС с укороченной атриовентрикулярной задержкой меняет порядок возбуждения и сокращения желудочков – сначала возбуждение охватывает верхушку, потом МЖП. Данная смена последовательности возбуждения эффективна, поскольку при ГКМП возбуждение сначала охватывает МЖП и выносящий тракт, а уже потом его верхушку [93; 95; 97; 109].

Постоянная кардиостимуляция проводится пациентам ГКМП с АВ-блокадой 3-й степени и АВ-блокадой 2-й степени с симптомной брадикардией (включая симптомы сердечной недостаточности) или желудочковой аритмией; с АВ-блокадой 3-й степени и АВ-блокадой 2-й степени с симптомной брадикардией, являющейся результатом проводимой необходимой медикаментозной терапии или послеоперационным осложнением; с АВ-блокадой 3-й степени и АВ-блокадой 2-й степени с документированными эпизодами асистолии более 3-х секунд; с ФП и брадикардией с одной и более паузами, равными 5 секунд и более; с АВ-блокадой 3-й степени и АВ-блокадой 2-й степени после катетерной абляции атриовентрикулярного узла [120; 122; 128; 132; 183].

Другим альтернативным методом лечения рефракторной обструктивной ГКМП является транскатетерная алкогольная септальная абляция [9; 17; 18; 56]. В настоящее время стали активно развиваться эндоваскулярные методы лечения обструктивной ГКМП с использованием катетерных методик - спиртовая абляция межжелудочковой перегородки, проводимая путем введения в септальную ветвь передней нисходящей коронарной артерии 1-1,5 мл этилового спирта [20; 35]. Введение спирта вызывает локальный некроз миокарда, ограниченный зоной кровоснабжения септальной ветви, вследствие чего возникает гипо- и акинез части межжелудочковой перегородки с последующим ее истончением и в результате - снижением градиента артериального давления в выходном отделе левого желудочка [57; 64; 75]. Во время вмешательства необходимо проводить ЭхоКГ-исследование с целью оценки результата введения спирта [81]. С помощью ультразвукового исследования оценивается состояние МЖП. Однако после этого не всегда удается добиться снижения градиента давления, т.к. в некоторых случаях кровоснабжение базальной части МЖП осуществляется также из второй или третьей септальных ветвей и в ряде случаев идентификация целевой септальной ветви оказывается затруднительной.

В связи с частым (10-20%) развитием полной блокады сердца, предполагающей имплантацию постоянного ЭКС, явилось предпосылкой к созданию новых модификаций к проведению септальной абляции.

К настоящему времени не доказано положительное влияние транскатетерной абляции на прогноз, а операционная смертность (1-2%) не отличается от таковой при проведении операции септальной миэктомии, считающейся на сегодняшний день «золотым стандартом» лечения больных ГКМП с выраженной симптоматикой и обструкцией выходного тракта ЛЖ, резистентных к фармакотерапии [17-18; 20; 35].

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора показана больным ГКМП, пережившим остановку сердца вследствие желудочковой

фибрилляции или гемодинамически нестабильной устойчивой желудочковой тахикардии и получающим постоянную оптимальную медикаментозную терапию [208].

Имплантацию кардиовертера-дефибриллятора целесообразно проводить пациентам ГКМП, имеющим два и более «больших» факторов риска внезапной сердечной смерти (спонтанная устойчивая желудочковая тахикардия, пароксизмальная неустойчивая желудочковая тахикардия, семейный гипертрофия левого желудочка 30 мм и более, неадекватное снижение давления во время выполнения нагрузочного теста), анамнез внезапной смерти, синкопальные состояния [180; 183],

Имплантацию кардиовертера-дефибриллятора целесообразно проводить пациентам ГКМП, имеющим один «большой» фактор риска внезапной сердечной смерти (спонтанная устойчивая желудочковая тахикардия, пароксизмальная неустойчивая желудочковая тахикардия, семейный анамнез внезапной смерти, синкопальные состояния, гипертрофия левого желудочка 30 мм. и более) в сочетании с двумя и более «малыми» факторами риска (патологическая дисперсия интервала QTcd >70мс., удлинение среднесуточного скорректированного интервала QTc >450 мс, 70% и более в сутки, патологическая турбулентность ритма HRT0>0 %, эпизоды депрессии сегмента ST $\geq$ 2,4 мм длительностью более 20 минут, спонтанное резкое снижение пятиминутной ВСР в 2 и более раза) [199].

Несмотря на то, что большинство пациентов с ГКМП ведет активный образ жизни, при этом симптомы заболевания у них отсутствуют либо протекают в легкой форме, у некоторых пациентов наблюдается достаточно выраженная симптоматика, препятствующая нормальной повседневной деятельности и влияющая на качество жизни [10; 43].

При наличии симптомов, обусловленных обструкцией, для улучшения качества жизни можно рассматривать возможность применения инвазивных методов лечения. Данные хирургические вмешательства применяются уже в течение пятидесяти лет [48], таким образом, устранение обструкции

выносящего тракта и купирование симптомов могут быть достигнуты при минимальном риске осложнений и смертности во время проведения данных вмешательств в специализированных центрах [157; 205]. Однако у некоторых пациентов имеются ограничения к проведению хирургического вмешательства (вследствие наличия сопутствующих заболеваний или пожилого возраста пациента) или же они во всю силу стараются избежать подобной процедуры, вследствие чего были разработаны альтернативные методы лечения.

Этаноловая абляция МЖП стала ведущей стратегией лечения в подобных случаях [148]. Целью данной процедуры является развитие регионарного инфаркта базальной перегородки, что первоначально позволяет уменьшить сократимость и, в конечном счете, привести к утончению (вследствие рубцевания) базальной перегородки и последовательному расширению выносящего тракта.

С целью уменьшения обструкции выносящего тракта изучалось применение двухкамерного электрокардиостимулятора. Предложенный механизм воздействия связан с изменением в последовательности активации перегородки и, возможно, долгосрочным ремоделированием [16]. Предполагается умеренная эффективность кардиостимулятора, прежде всего у лиц старше 65 лет [131]. Сегодня использование двухкамерного электрокардиостимулятора с целью уменьшения симптомов, обусловленных обструкцией выносящего тракта, прежде всего, касается пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, для которых хирургическая септальная миэктомия и этаноловая абляция МЖП, как считается, несут недопустимый риск, а также пациентов, которым уже был имплантирован двухкамерный ЭКС.

Хотя первоначальные неконтролируемые наблюдения были весьма обнадеживающими, более поздние рандомизированные исследования показали, что достигаемые при такой электрокардиостимуляции симптоматический эффект и снижение субаортального градиента давления

(около 25%) относительно невелики, а существенные изменения физической работоспособности отсутствуют. Не удалось обнаружить и существенного влияния электрокардиостимуляции на течение заболевания и частоту внезапной смерти [143].

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных больных

В открытое параллельное исследование включено 92 (70 мужчин и 22 женщины) пациента с обструктивной ГКМП в возрасте от 18 до 45 лет (в среднем $36,0 \pm 0,3$ лет), находившихся на обследовании и лечении в кардиохирургическом отделении Донецкого областного территориального медицинского объединения, а также в отделении кардиологии учебно-научно-лечебного комплекса «Университетская клиника» Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького на протяжении 2004-2015 годов. Результаты обследований оценены проспективно у 65(70,6%) больных и у 27 (29,3%) ретроспективно по данным анализа медицинской и архивной документации.

Диагноз заболевания базировался на результатах Эхо-КГ исследования сердца. Критериями включения в исследование служили: обструктивные формы ГКМП и градиент давления в выходном тракте ЛЖ (в покое) > 50 мм рт.ст., которые являлись достаточными для включения в проект. Одним из показаний к проведению алкогольной абляции или имплантации ЭКС 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.

Для оценивания сравнительной эффективности хирургического, электрофизиологического и медикаментозного методов лечения, а также их влияния на показатели качества жизни, случайным методом пациенты были

рандомизированы в три статистически гомогенные группы наблюдения. Дизайн исследования представлен на рис. 2.1

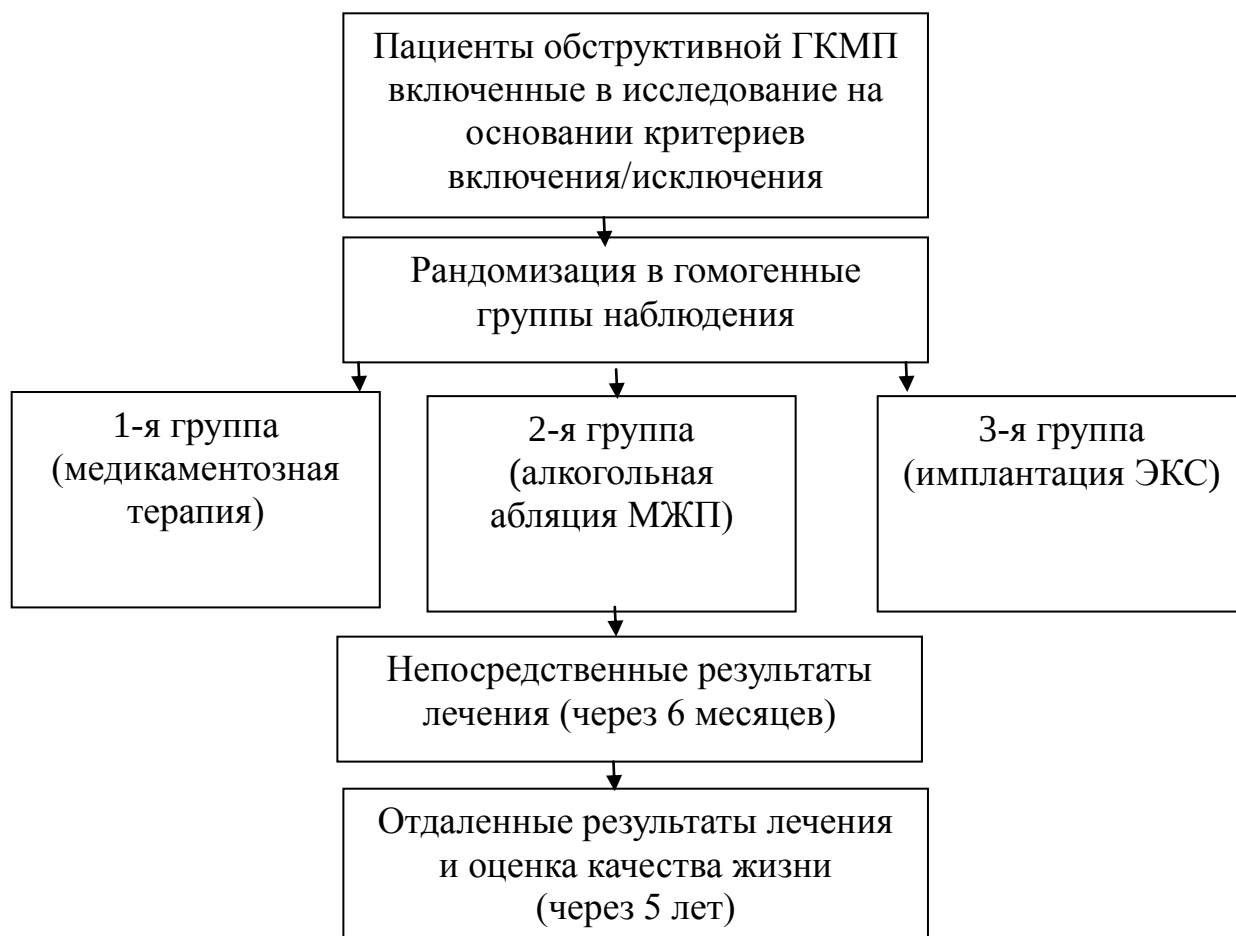


Рисунок 2.1. Дизайн исследования.

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: методом «титрования дозы» верапамил (160-320, иногда при переносимости до 480 мг/сутки) или дилтиазем (180-300 мг/сутки), БАБ (биспролол 10-20 мг/сутки; метопролол сукцинат 75-150

мг/сутки или бетаксолол 10-20 мг/сутки), сартаны (лосартан 50-100 мг/сутки; телмисартан 40-80 мг/сутки или валсартан 80-320 мг/сутки), при аритмическом синдроме амиодарон (300-800 мг/сутки), а также курсами по 3-4 месяца триметазидин.

Вторая группа состояла из 29 (31,5%) пациентов, которым в условиях кардиохирургического отделения ДоКТМО г. Донецка проведена этиловая абляция МЖП. Инфузию алкоголя проводили через баллонный катетер в перфорантную септальную ветвь 1-3 мл 96% спирта. Следствием инфузии явился инфаркт гипертрофированного базального отдела МЖП и зоны ее контакта с передней створкой МК, захватывающий от 3 до 10 % массы миокарда ЛЖ (до 20 % массы МЖП). Пациенты 2-ой и 3-ей групп получали базисную лекарственную терапию, аналогичную представителям 1-ой группы.

Третья группа включала 30 (32,6%) больных, которым выполнена имплантация двухкамерного ЭКС. Представители 2-ой и 3-ей групп базисное медикаментозное лечение получали в зависимости от наличия того или иного синдрома.

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 ($\chi^2=0,6$, $p=0,39$).

Таблица 2.1 содержит информацию относительно характеристики больных и особенностей течения ГКМП. Из нее следует, что средняя продолжительность заболевания составляла $2,5 \pm 0,1$ года.

В таблице 2.2 приведены данные относительно среднего возраста больных обоих полов, из которой следует, что женщины имели статистически достоверный возраст больше мужчин. Возраст в дебюте ГКМП составлял для мужчин $29,1 \pm 0,6$, а для женщин – $35,0 \pm 1,7$ лет. Различия между этими показателями статистически значимы.

Таблица 2.1

Характеристика больных и особенностей течения ГКМП

Характеристика больных и особенностей течения ГКМП	Группы больных		
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
Средний возраст больных, (M $\pm$ m, годы)	35,8 $\pm$ 0,6	36,0 $\pm$ 0,2	36,2 $\pm$ 0,5
Пол больных (мужчины / женщины), абс.	25/8	23/6	22/8
Средняя продолжительность ГКМП, (M $\pm$ m, годы)	2,5 $\pm$ 0,1	2,6 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,1

Таблица 2.2

Средний возраст больных разных пола и возраста в начале ГКМП, (M $\pm$ m, лет)

Пол	Средний возраст больных на момент проведения исследования
Мужчины	31,3 $\pm$ 0,9
Женщины	37,2 $\pm$ 2,1*
Пол	Средний возраст больных в дебюте заболевания
Мужчины	29,1 $\pm$ 0,6
Женщины	35,0 $\pm$ 1,7*

Примечание. * - различия между аналогичными показателями у мужчин и женщин статистически достоверны ($p < 0,05$).

Среди клинических вариантов течения заболевания преобладали кардиалгический (у 42,4; 41,4 и 43,3% соответственно), аритмический (у 21,2; 20,7 и 23,3% соответственно) и псевдоклапанный (у 18,2; 20,7 и 10,0 соответственно), что представлено в таблице 2.3.

Таблица 2.3

Частота клинических вариантов ГКМП

Клинические варианты	Группы больных		
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
Малосимптомный	1(3,0%)	1(3,4%)	1(3,3%)
Аритмический	7(21,2%)	6(20,7%)	7(23,3%)
Кардиалгический	14(42,4%)	12(41,4%)	13(43,3%)
Застойный	2(6,1%)	1(3,4%)	1(3,3%)
Смешанный	3(9,1%)	3(10,3%)	3(10,0%)
Псевдоклапанный	6(18,2%)	6(20,7%)	5(16,7%)

Преимущественная гипертрофия локализовалась в заднеперегородочной и (или) боковой стенке левого желудочка (более половины всех случаев) (табл. 2.4).

Таблица 2.4

**Распределение больных в зависимости от
преимущественной локализации и локализации и
распространенности гипертрофии**

Преимущественная локализация гипертрофии	Группы больных		
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
Среднежелудочковая гипертрофия МЖП	7(21,2%)	8(27,6%)	7(23,3%)
Апикальная (верхушечная) гипертрофия	3(9,1%)	2(6,9%)	3(10,0%)
Гипертрофия заднеперегородочной и (или) боковой стенки	21(63,6%)	17(58,6%)	18(60,0%)
Концентрическая гипертрофия	2(6,1%)	2(6,9%)	2(6,7%)

До момента первичной диагностики обструктивной ГКМП пациенты преимущественно лечились по поводу ИБС. Так, по поводу стабильной стенокардии лечились от 30 до 40 % больных, от 16 до 18 % пациентам проведено лечение в связи с инфарктом миокарда без патологического зубца

Q (табл. 2.5). Таким образом, у более чем, 70 % больных имела место исходная ошибочная диагностика ГКМП.

Таблица 2.5

**Заболевания, по поводу которых лечились больные обструктивной
ГКМП до установления диагноза (%)**

Заболевания	Группы больных		
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
Стабильная стенокардия	11(33,3%)	10(34,5%)	12(40,0%)
Инфаркт миокарда с патологическим зубцом Q	2(6,1%)	3(10,3%)	2(6,7%)
Инфаркт миокарда без патологического зубца Q	6(18,2%)	5(17,2%)	5(16,7%)
Межреберная невралгия	2(6,1%)	2(6,9%)	1(3,3%)
Левосторонняя торакалгия	3(9,1%)	1(3,4%)	2(6,7%)
Всего	24(72,7%)	21(72,4%)	22(73,3%)

Как следует из таблицы 2.6, наиболее часто у больных ГКМП встречались: алиментарное ожирение (у 24,2; 31,0 и 26,7% соответственно), остеоартроз (у 21,2; 24,1 и 20,0% соответственно), хронический необструктивный бронхит (у 21,2; 24,1 и 30,0% соответственно).

Таблица 2.6

Частота сопутствующей патологии, абс (%)

Сопутствующая патология	Группы больных		
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
Остеоартроз суставов и позвоночника	7(21,2%)	7(24,1%)	6(20,0%)
Ожирение	8(24,2%)	9(31,0%)	8(26,7%)
Хронический стеатогепатит	2(6,1%)	2(6,9%)	2(6,7%)
Хронический необструктивный бронхит	7(21,2%)	7(24,1%)	9(30,0%)
ХОЗЛ	5(15,2%)	4(13,7%)	5(16,7%)
Сахарный диабет	2(6,1%)	2(6,9%)	1(3,3%)

Представленные данные свидетельствуют о наличии полиморбидности. Несмотря на то, что ГКМП нередко манифестирует или протекает в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), данная патология явилась в нашем исследовании критерием исключения, поскольку ее наличие и формирование концентрической гипертрофии ЛЖ во многом осложняет не только диагностику первичной патологии сердца, но и делает затруднительным процесс оценивания динамики гипертрофии и ее тяжести на фоне использования разных лечебных пособий [83; 100; 181].

Наиболее частыми причинами обращения к врачу-кардиологу были: боль в прекардиальной области (у 39,4; 37,9 и 40,0% соответственно), патологические изменения на ЭКГ (у 27,3; 27,6 и 33,3% соответственно), проходящие головокружения (у 24,3; 24,1 и 26,7% соответственно) (табл. 2.7).

Таблица 2.7

**Причины обращения пациентов к врачу-кардиологу на этапе
первичной диагностики ГКМП**

Сопутствующая патология	Группы больных		
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
Учащенное сердцебиение	5(15,2%)	4(13,8%)	5(16,7%)
Синкопы	4(12,1%)	4(13,8%)	3(10,0%)
Транзиторные головокружения	8(24,3%)	7(24,1%)	8(26,7%)
Боль в прекардиальной области	13(39,4%)	11(37,9%)	12(40,0%)
Ощущение перебоев в работе сердца	4(12,1%)	4(13,8%)	3(10,0%)
Изменения на ЭКГ при случайной регистрации или при профилактических осмотрах	9(27,3%)	8(27,6%)	10(33,3%)
Одышка	4(12,1%)	5(17,2%)	4(13,3%)

2.2 Методы исследования

Комплекс обследования больных был построен на клиническом (расспрос и физикальное обследование), лабораторном (клинический анализ крови и мочи) и инструментальном исследованиях (электрокардиография, эхокардиография, доплерография, холтеровское мониторирование ЭКГ, исследование параметров variability сердечного ритма).



Рисунок 2.2. Методы исследования.

2.2.1. Лабораторные методы исследования

Выполняли исследование липидограммы, показателей функциональной активности форменных элементов крови, маркеров активности миокардиального ремоделирования и концентрацию в крови предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) [107; 141; 186].

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, тромбоксана A_2 и оксида азота (NO) в крови. Уровни тромбоксана A_2 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. Использовали спектрофотометр «СФ-56» (Россия) с длиной волны 540 нм. Кровь брали из локтевой вены, центрифугировали в течение 5 мин. при 2000 g. В последующем ее замораживали и хранили при $t=-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ до момента проведения исследования. Образцы сыворотки депротеинизировали добавлением к 0,4 мл сыворотки 0,8 мл 0,5N NaOH и 0,8 мл 10% раствора сульфата цинка. Содержимое пробирки перемешивали в течение 30 сек. и центрифугировали в течение 15 мин. при 9000 g. 1,5 мл надосадочной жидкости смешивали с равным объемом реактива Грейса и инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре. Абсорбцию раствора измеряли спектрофотометрическим методом с длиной волны 546 нм.

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)) [107].

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) [44].

2.2.2. Инструментальные методы исследования

Для регистрации ЭКГ пользовались 8/12 канальным электрокардиографом «Bioset» 8000 (Германия). Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате «Vivid-3 Pro» фирмы «General Electric», (США). Суточное мониторирование ЭКГ с определением параметров variability сердечного ритма (BCP) проводили при помощи кардиомониторов «Cardio Tens» фирмы «Meditect» (Венгрия) и «Кардиотехника» - 04-АД-3 (М), фирмы «Incart» (Россия) [3; 7; 68; 77].

Диагностику гипертрофии левого предсердия (ЛП) по данным ЭКГ проводили на основании расширения зубца Р более 0,12 сек, наличия в отведении V_1 двухфазового зубца Р с более расширенной и глубокой отрицательной фазой, увеличения индекса Макруза более 1,6.

При помощи холтеровского мониторирования ЭКГ определяли функциональное состояние сердца, оценивали толерантность к физической нагрузке, наличие и выраженность ишемических изменений, выявляли частоту и продолжительность наджелудочковых и желудочковых нарушений сердечного ритма, состояние проводимости [3; 68].

Дополнительно анализировали временные и спектральные характеристики BCP [7; 77]: RRNN – среднюю продолжительность интервалов RR; SDNN – стандартное отклонение нормальных интервалов RR; RMSSD – стандартное (среднее) отклонение разницы последовательных интервалов RR; PNN50 – процент последовательных интервалов RR, разница между которыми превышает 50 мс; CV – коэффициент вариации, который рассчитывали по формуле:

$$CV = SDNN / RRNN \cdot 100\% \quad (2.1)$$

Спектральный анализ позволил получить следующие показатели: TP – общую мощность спектра в исследуемом диапазоне; LF – мощность спектра на частоте 0,05-0,15 Гц, выраженной в нормализованных единицах. Показатель LF рассчитывали по формуле:

$$LF = LF / (Total / VLF) \cdot 100\% \quad (2.2)$$

где VLF - мощность спектра на частоте менее 0,05 Гц.

HF – мощность спектра на частоте 0,15-0,4 Гц, выраженной в нормализованных единицах, рассчитывали по формуле:

$$HF = HF / (Total / VLF) \cdot 100\% \quad (2.3)$$

Кроме того, определяли соотношение низко- и высокочастотного компонентов ритма (LF / HF).

Установление функционального класса (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН), анализ функциональной способности сердечно-сосудистой системы и определение динамики под влиянием лечения осуществляли при помощи теста с 6-ти минутной ходьбой. Полученные результаты сравнивали с общепринятыми референтными значениями (табл. 2.8) [37; 46; 49].

Перед началом теста с 6-ти минутной ходьбой каждого пациента тщательно инструктировали. Перед исследованием пациент должен был находиться в покое в течение 15 минут. При этом измеряли исходное АД, подсчитывали ЧСС, сатурацию кислорода и оценивали одышку по шкале

Борга.

Таблица 2.8

Референтные значения теста с 6-ти минутной ходьбой

ФК ХСН	Референтные значения теста с 6-ти минутной ходьбой, метры
II ФК	301-425
III ФК	151-300
IV ФК	< 150

Исследование проводили в два этапа. Первый этап выполняли для определения скорости ходьбы с возрастающим темпом в помещении с обозначенным отрезком пути (шаттлом) длиной 10 метров. Больной проходил шагом от одного конца отрезка пути к другому в соответствии со звуковым сигналом. Дистанция определялась двумя красными конусами с расстоянием между ними 9 метров, которые исследуемый должен был обойти. В целом тест включал 12 уровней темпа ходьбы, которые определялись звуковым сигналом, а продолжительность каждого уровня составляла одну минуту. С каждой минутой скорость увеличивали: начальная (1-й уровень) – 1,8 км/ч, максимальная (12-й уровень) – 8,53 км/ч. 1-ый уровень ходьбы включал 3 шаттла (30 м), 2-ой – 4 шаттла (40 м), 3-ий – 5 шаттлов (50 м) и т.д. В дальнейшем подсчитывали число пройденных шаттлов и общую дистанцию в метрах. В случае, если пациент не успевал пройти дистанцию с отставанием более, чем на 0,5 метра два раза подряд, то это оценивали в качестве критерия прекращения дальнейшего исследования. К критериям прекращения данного исследования относили: наличие интенсивной одышки, достижение больным 85% ЧСС от максимальной (максимальная ЧСС определялась как $210 - 0,65 \times \text{возраст}$), появление боли в прекардиальной области, головокружения, судорог или слабости мышц нижних конечностей,

снижения сатурации кислорода $<85\%$. После окончания теста тяжесть одышки определяли второй раз с использованием шкалы Борга. Через 15 минут после окончания теста повторно измеряли АД и подсчитывали ЧСС.

На втором этапе оценивали нагрузки с постоянным темпом скорости ходьбы. После начала теста врач оценивал каждый пройденный отрезок по 10 метров, измерял время ходьбы, каждые 2 минуты определял степень одышки по модифицированной шкале Борга, до и после теста оценивали АД и ЧСС. Критерии прекращения теста были аналогичными. По результатам серии тестов устанавливали толерантность к физической нагрузке.

Желудочковые нарушения ритма классифицировали по Lown B. и Wolf M. в модификации Ryan M. (1975).

Ультразвуковое исследование сердца выполняли фазовым датчиком с частотой 3 МГц в положении больного лежа на левом боку, при спокойном дыхании и на высоте выдоха согласно критериям Американского общества эхокардиографии. Регистрировали не менее 3 сердечных циклов [129; 136; 172; 192]. Изображение синхронизировали со II стандартным отведением ЭКГ, что позволило фиксировать его в необходимые фазы сердечного цикла [4; 63; 80; 82].

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 [63]. Визуально оценивали состояние створок митрального, аортального, трикуспидального клапана, клапана легочной

артерии, а с помощью доплерэхокардиографии определяли наличие регургитации на соответствующих клапанах и степень ее выраженности [25; 36]. Для оценивания диастолической функции левого желудочка измеряли: пиковую скорость раннего (Е) и позднего (А) потоков, их отношение (Е / А), время замедления потока быстрого наполнения левого желудочка (DT) и время его изоволюметрического расслабления (IVRT) [4, 80]. После получения результатов трансмитрального потока определяли варианты диастолической дисфункции [82]. При величине отношения Е / А <1,0 и значениях IVRT > 100 мс и DT > 230 мс считали наличие релаксационного типа диастолической дисфункции [129; 136; 172]. При значениях Е / А - 1,0-2,0; IVRT 90-100 мс; DT > 160 мс и при проведении пробы Вальсальвы Е / А <1,0 и DT > 230 мс – псевдонормального [192]. При значениях Е / А > 2,0, IVRT <90 мс и DT <60 мс - считали наличие рестриктивного типа диастолической дисфункции [2; 52; 58; 196].

Рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \cdot [(\text{КДР} + \text{ТЗСЛЖд} + \text{ТМЖПд})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6 \quad (2.4)$$

где КДР - конечно-диастолический размер левого желудочка, ТЗСЛЖд - толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, ТМЖПд - толщина межжелудочковой перегородки в диастолу.

Наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) считали для мужчин при индексе массы миокарда (ИММ) ЛЖ больше 116 г/м^2 , а для женщин – более 104 г/м^2 [83; 100; 181].

Относительную толщину стенок левого желудочка (ОТСЛЖ) определяли по формуле:

$$\text{ОТСЛЖ} = 2 \text{ ТЗСЛЖд} / \text{КДР} \quad (2.5)$$

2.2.3. Методика выполнения этиловой абляции

Методика проведения этиловой абляции МЖП заключалась во

введении раствора алкоголя через двухпросветный баллонный катетер в коронарное русло путем пункции бедренной артерии под рентгеновским контролем. Баллон-катетер проводили в первую септальную ветвь передней нисходящей артерии по специальному коронарному проводнику. Полное перекрытия ее просвета осуществляли при помощи раздутие баллона до диаметра септальной артерии. Состав раствора: в одном шприце – 9 мл 0,9% физиологического раствора натрия хлорида, во втором 1 мл стерильного воздуха. Шприцы фиксировали к тройнику, который был соединен с баллоном-катетером через короткую полимерную трубку. В шприц с физиологическим раствором осуществляли забор 0,5 мл крови пациента. При помощи поршней содержимое двух шприцев смешивали до образования раствора с видимыми микропузырьками воздуха и наполняли им один из шприцев. Затем его содержимое болюсно вводили через внутренний просвет баллонного катетера в септальную артерию, кровоснабжающую МЖП, и одновременно выполняли ЭхоКГ, регистрируя микроэмболические («пузырьковые») сигналы. В результате введения раствора улучшалась ультразвуковая визуализация, что давало возможность определить локализацию части МЖП с наличием обструкции. Далее через внутренний просвет баллонного катетера в септальную артерию вводили 1-1,5 мл этилового спирта, что позволяло устранить обструкцию, препятствующую оттоку крови из левого желудочка. Далее баллонный катетер и проводник удаляли, записывали прямое давление на выведении катетера из полости левого желудочка в аорту и завершали основной этап операции.

При необходимости вышеописанную процедуру проводили с септальными ветвями передней нисходящей артерии второго и третьего порядка, что позволяло провести наиболее полное устранение обструкции в МЖП. Данный способ визуализации позволяет ввести этиловый спирт в септальные артерии, кровоснабжающие именно ту часть МЖП, которая вызывает обструкцию в выходном отделе левого желудочка.

2.2.4. Методы оценки качества жизни

Оценивание влияния разных методов лечения на показатели качества жизни проводили при помощи русскоязычного опросника SF-36, адаптированного для кардиологических пациентов и опросника САН [10; 43; 48].

2.2.5. Критерии оценки эффективности лечения

Для оценивания эффективности лечения через год наблюдения разработаны критерии. Критерий «ухудшение» означал увеличение одышки, появление / усиление стенокардитической боли или признаков безболевой ишемии миокарда по данным ЭКГ-исследования или холтеровского мониторирования ЭКГ, снижение толерантности к физической нагрузке по результатам теста с 6-ти минутной ходьбой, появление/увеличение численности желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма, продолжающееся увеличение толщины МЖП и распространение гипертрофии на другие отделы левого желудочка, появление/усиление признаков обструкции в выносящем тракте левого желудочка, появление/возрастание градиента давления между полостью левого желудочка и выносящим трактом, усиление митральной регургитации, увеличение сывороточного уровня маркеров миокардиального ремоделирования и ХСН. Критерий «без перемен» означал отсутствие клинической, функциональной, лабораторной и инструментальной динамики. Критерий «незначительное улучшение» предполагал некоторое (незначительное) уменьшение основных симптомов/синдромов и данных лабораторного и инструментального исследований. Критерий «значительное улучшение» предполагал исчезновение одышки, приступов стенокардии, бессимптомной ишемии миокарда, частичную / полную реверсию гипертрофированного миокарда и градиента давления.

Комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований морфофункционального состояния сердца проводили всем больным на этапе инициации исследования до начала лечения (исходные значения), после окончания основного 6-ти месячного периода и через 5 лет от начала наблюдения.

2.2.6. Статистические методы

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета лицензионной программы для статистического анализа «Statistica 6.0» [8; 22; 53]. 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 $p < 0,05$.

РАЗДЕЛ 3

КЛИНИКО-МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ОБСТРУКТИВНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

3.1. Клинические проявления у больных обструктивной ГКМП

Клинические проявления у больных обструктивной ГКМП в большинстве случаев характеризовались наличием боли за грудиной локализации (у 50,0 % и более), ощущениями перебоев в работе сердца у каждого второго пациента, наличием обморочных состояний в каждом четвертом случае (см. табл. 3.1).

Таблица 3.1

Частота отдельных клинических проявлений у больных ГКМП

Клинические проявления ГКМП	Группы больных		
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
Загрудинная локализация боли	18(54,5%)	17(58,6%)	17(56,7%)
Иррадиация боли в левую руку, нижнюю челюсть, межлопаточное пространство	6(18,2%)	6(20,7%)	6(20,0%)
Связь появления прекардиальной боли с физической нагрузкой	4(12,1%)	3(10,3%)	4(13,3%)
Синкопальные /липотимические состояния	7(21,2%)	5(17,2%)	8(26,7%)
Сердцебиение	6(18,2%)	6(20,7%)	5(16,7%)
Ощущение перебоев в работе сердца	15(45,5%)	13(44,8%)	14(46,7%)
Отсутствие жалоб	3(9,1%)	2(6,9%)	2(6,7%)
Одышка при физической нагрузке	17(51,5%)	17(58,6%)	16(53,3%)
Слабость/утомляемость при физической нагрузке	10(30,3%)	9(31,0%)	11(36,7%)
Пастозность голеней и стоп	2(6,1%)	2(6,9%)	3(10,0%)

Следует отметить, что 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 [201]. С другой стороны, у части пациентов отсутствие боли мы расценивали как проявление безболевого ишемии. Следует отметить, что при наличии классического ангинального болевого синдрома у обследованных больных, иррадиация боли имела место лишь у 18-20 %. С аналогичной частотой пациенты жаловались и на сердцебиение.

Наиболее частая жалоба больных с обструктивной ГКМП – прогрессирующая одышка инспираторного характера, которая является с одной стороны поводом к обращению за медицинской помощью, а с другой – симптомом формирования и маркером прогрессирования ХСН. У обследуемой категории именно одышка разной степени выраженности встречалась в половине случаев. Причинами ее появления являются диастолическая или систоло-диастолическая дисфункция ЛЖ, обструкция выносящего тракта ЛЖ, ишемия миокарда (в т.ч. безболевая), нарушения сердечного ритма [135; 152; 184].

Болевой синдром при обструктивной ГКМП, в первую очередь, связан с относительной ишемией миокарда. Учитывая тот факт, что все пациенты, включенные в проект, не имели гемодинамически значимого атеросклероза венечных сосудов, явления стенокардии/ишемии у них все же были за счет гипертрофированного миокарда и относительного уменьшения плотности капилляров (явления т.н. микроваскулярной стенокардии) [27].

Экстракоронарными причинами ишемии миокарда являются нарушения диастолической дисфункции ЛЖ, приводящие к снижению эффективной коронарной диастолической перфузии, нарушения микроциркуляции, уменьшение коронарного резерва, экстравазальное сдавливание перегородочных ветвей коронарных артерий, обструкция выносящего тракта левого желудочка, вторичный рефлексорный спазм крупных коронарных

артерий, первичные нарушения метаболизма глюкозы, кислорода и жирных кислот в кардиомиоцитах [13]. По-видимому, у больных ГКМП может иметь место и явление «гибернированного» миокарда, поясняющее «появление» и «исчезновение» через время сегментарного гипокинеза при сонографическом исследовании сердца.

У больных ГКМП может наблюдаться тяжелая ишемия вплоть до развития инфаркта миокарда [201]. Патологоанатомические исследования подтвердили наличие у больных с интактными венечными артериями очаговых или диффузных изменений миокарда от начального мелкоочагового фиброза до обширных областей крупноочагового трансмурального кардиосклероза, которые являются следствием длительно существующего хронического ишемического процесса.

По мере прогрессирования заболевания у ряда больных регистрируется снижение насосной функции ЛЖ и/или правого желудочка, обусловленное развитием фиброза миокарда. Фиброз часто наблюдается в местах хаотичного расположения мышечных волокон, или является следствием ишемии/инфаркта миокарда на фоне микроваскулярной патологии, а также присоединившегося позже коронарного атеросклероза [154; 169; 177].

Крупноочаговый фиброз при ГКМП может приводить к истончению стенок желудочков, уменьшению выраженности обструкции выносящего тракта желудочков, нарушению вначале диастолической, а затем, со временем, и систолической функции желудочков, увеличению полостей сердца с развитием клинически значимой систоло-диастолической ХСН.

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.

Увеличение коллагеновой сети, из функционального фактора компенсации на начальных стадиях заболевания, превращается в органический фактор формирования и прогрессирования ХСН при прогрессировании обструкции [179]. Если на первых этапах ХСН имеет преимущественно

«диастолические» механизмы (т.н. ХСН с сохранной систолической функцией ЛЖ), то на более поздних присоединяются и «систолические», что в патогенетическом смысле делает такую сердечную недостаточность «систолю-диастолической» [123].

В процессе ремоделирования, микрососудистая миокардиальная ишемия приводит к повреждению и постепенной гибели части кардиомиоцитов, замещению их фиброзной тканью [201]. Весьма важным является и апоптоз кардиомиоцитов, играющий важную роль, особенно у лиц молодого возраста без явного атероматозного процесса. Постепенно изменяется взаиморасположение сохранившихся кардиомиоцитов, геометрии и размеров полостей сердца и, как следствие, нарушается его систоло-диастолические параметры.

Состояние капиллярной сети коронарного кровотока при ГКМП остается одним из краеугольных камней современной кардиологии, поскольку не изученными остаются механизмы новообразования новых капилляров, возможности влияния медикаментозных препаратов на неоангиогенез, не определена целесообразность применения у таких больных нитратов (в ряде случаев они противопоказаны при ГКМП с обструкцией), антигипоксантов и иных вазоактивных веществ [11].

В последние годы одним из важных параметров, отражающих степень тяжести ХСН, признается ощущение слабости/утомления [49]. В группах больных частота этого симптома колебалась от 30,3 до 36,7 %, что является весьма важным маркером тяжести миокардиальной дисфункции и позволяет оценивать прогрессирование сердечной недостаточности и эффективность лечебных мероприятий, а в ряде случаев и прогнозировать течение синдрома ХСН [46].

Достаточно важным и интересным является взаимоотношение ГКМП и атеросклероза. Атеросклероз коронарных артерий может сопутствовать ГКМП, особенно в старших возрастных группах. В возрасте старше 45 лет венечный атеросклероз встречается примерно в 25% случаев. При этом, его

«наслоение» на исходную относительную микрососудистую миокардиальную ишемию и эндотелиальную дисфункцию, безусловно, усугубляет изначально имеющийся дефицит коронарного кровотока, являясь при этом важным фактором увеличения риска внезапной ишемической аритмической смерти. Таким образом, при ГКМП формируется сложный кардиоишемический синдром, состоящий из «микровазкулярного» и «макровазкулярного» механизмов. Учитывая невозможность полного исключения гемодинамически значимых атеросклеротических изменений в коронарных артериях при оценке жалоб и проведении неинвазивных исследований, выполнение коронароангиографии является обязательным у больных ГКМП, имеющих или не имеющих болевой синдром в грудной клетке. В нашем исследовании гемодинамически значимый атеросклероз крупных ветвей коронарных сосудов был исключен на этапе включения пациентов в исследование. Следовательно, происхождение ангинального синдрома при обструктивной ГКМП обусловлено именно синдромом «микровазкулярной» стенокардии, характеризующийся относительным («гипертрофическим») дефицитом коронарного кровотока. Вместе с тем, процесс формирования атером при ГКМП имеет те же этапы, что и у лиц без кардиомиопатии, что указывает на необходимость проведения лабораторного мониторингирования атерогенных фракций липидов крови и, при необходимости, проведения соответствующей статинотерапии.

Особый интерес представляют выявленные примерно у 80% больных ГКМП изменения интрамуральных артериол и мелких артерий в виде гипертрофии меди и пролиферации клеток интимы с увеличением содержания коллагеновых и эластичных волокон и мукоидных отложений. Данные изменения редко достигают существенной выраженности и не приводят к сужению просвета сосудов более чем на 50% [71]. Эти изменения интрамуральных артериол несколько чаще встречаются в области межжелудочковой перегородки и при субаортальной обструкции в покое.

Подобные изменения мелких венечных артериальных сосудов неспецифичны для ГКМП и встречаются при других сердечнососудистых и системных заболеваниях – эссенциальной АГ, клапанном стенозе устья аорты, дилатационной кардиомиопатии и ИБС. Следует отметить, однако, что частота их обнаружения в подобных случаях невелика и составляет лишь 10 %, а распространенность весьма ограничена и значительно уступает обширности вовлечения этих сосудов при обструктивной ГКМП.

В основе частой жалобы на сердцебиение и перебои в работе сердца у больных ГКМП лежат разнообразные нарушения ритма сердца: чаще синусовая тахикардия, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, постоянная или пароксизмальная ФП [21; 23; 34; 103; 104].

Липотимические и синкопальные состояния, наблюдающиеся у 10-40% больных обструктивной ГКМП в большей степени обусловлены нарушениями сердечного ритма, в основе которых нередко лежит электрофизиологическая неомогенность миокарда, возникшая вследствие значительной прогрессирующей гипертрофии миокарда и его вторичной ишемизации [6]. У подавляющего числа пациентов с синкопальными состояниями риск внезапной аритмической смерти является очень высоким [195]. Взаимосвязь болевой / безболевой ишемии миокарда с нарушениями сердечного ритма является весьма важным практическим моментом в плане профилактики внезапной аритмической смерти [88]. Реже причинами синкопов при ГКМП являются полная АВ блокада и синдром малого выброса, обусловленный тяжелой обструкцией, приводящей к существенному уменьшению размеров полости левого желудочка и, как следствие, к снижению ударного объема (УО).

3.2. Электрокардиографические, электрофизиологические и функциональные изменения у больных ГКМП

Сложности диагностики ГКМП по результатам ЭКГ-исследования

отмечают многие исследователи [12; 29; 94; 116]. Чаще отмечают нарушения сердечного ритма, признаки ГЛЖ и рубцовые постинфарктные изменения. При наличии последних, возникают значительные сложности первичной диагностики заболевания. Это, с одной стороны, уводит истинную диагностику ГКМП в сторону, а с другой, заставляет проводить лечебные мероприятия по поводу ИБС, имеющие весьма отдаленные отношения к кардиомиопатии.

Обычно патологические зубцы Q или QS при ГКМП визуализируются в I, aVL и левых грудных отведениях, реже – в правых отведениях II, III и aVF. При наличии таких изменений у больных нередко ошибочно диагностируют либо острый инфаркт миокарда, либо постинфарктные рубцовые изменения, и только после выполнения сонографии сердца, устанавливают правильный диагноз [11].

Разнообразные изменения ЭКГ регистрируются у 95-97 % больных ГКМП, но строго специфических признаков, как и клинических, не существует. Чаще всего встречаются изменения сегмента ST и негативный зубец T, признаки ГЛЖ, глубокие патологические зубцы Q и P-mitrale. Реже определяются блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса и P-pulmonale. Несмотря на преимущественное поражение МЖП, полная блокада ножек пучка Гиса развивается довольно редко.

Столь разнообразные изменения ЭКГ обусловлены анатомическими особенностями, свойственными только этому заболеванию, а именно ГЛЖ, гипертрофией МЖП, дистрофическим процессом и очаговой дегенерацией. Довольно часто на ЭКГ регистрируют патологические зубцы Q в правых грудных (V₁₋₄) или реже – в II, III, aVF отведениях [28]. Причина их возникновения остается неопределенной. Среди вероятных причин рассматриваются очаговый кардиосклероз. В пользу последнего свидетельствует выявление у примерно 1/3 больных снижение амплитуды зубцов R в V₃₋₄ вплоть до их «провала» [188].

Характер и выраженность изменений на ЭКГ часто не коррелируют с

тяжестью клинических проявлений ГКМП [210]. Одни авторы [5; 42] указывают на то, что изменения на ЭКГ являются наиболее ранними признаками заболевания, другие [176; 211] считают, что утолщение МЖП или ГЛЖ по данным ЭхоКГ является главным критерием первичной диагностики болезни. Нам представляется, что данные методы исследования являются взаимно дополняющими друг друга, а не исключаящими.

Суправентрикулярная экстрасистолия, пароксизмальная суправентрикулярная / желудочковая тахикардия, постоянная / пароксизмальная ФП встречаются в 25-46 % случаев ГКМП [139]. ФП чаще развивается у больных с распространенной ГЛЖ, субаортальной обструкцией и значительным увеличением левого предсердия за счет прогрессирующей гипертрофии и возрастающей митральной регургитации.

Пароксизм ФП может инициировать снижение сердечного выброса, сердечную декомпенсацию, ангинозный синдром и синкопе, даже у тех больных, которые при синусовом ритме были малосимптомными. При этом существенно возрастает также риск системных и системных тромбоэмболий [54; 59; 60; 62].

Мы проанализировали частоту ЭКГ-признаков при ГКМП, а результаты расположили в таблице 3.2.

Таблица 3.2

ЭКГ-признаки у больных ГКМП

ЭКГ-признаки у больных ГКМП	Группы больных		
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
Наджелудочковая экстрасистолическая аритмия	25(75,8%)	23(79,3%)	25(83,3%)
Желудочковая экстрасистолическая аритмия	15(45,5%)	14(48,2%)	15(50,0%)
Миграция водителя ритма	1(3,0%)	-	1(3,3%)
Синдром удлинения синдрома интервала P-Q	3(9,1%)	3(10,3%)	3(10,0%)
Внутрижелудочковая блокада	5(15,2%)	4(13,7%)	5(16,7%)

Продолж.табл. 3.2

Блокада левой ножки пучка Гиса	8(24,2%)	7(24,1%)	8(26,7%)
Блокада правой ножки пучка Гиса	3(9,1%)	3(10,3%)	3(10,0%)
Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта	1(3,0%)	1(3,4%)	-
ГЛЖ	32(96,9%)	28(96,6%)	29(96,7%)
Гипертрофия левого предсердия	16(48,5%)	17(58,6%)	15(50,0%)
Гипертрофия правого предсердия	2(6,1%)	1(3,4%)	2(6,7%)
Патологические зубцы Q (QS)	5(15,2%)	5(17,2%)	4(13,3%)
Диффузные изменения миокарда («низковольтная ЭКГ»)	5(15,2%)	4(13,7%)	5(16,7%)
Отклонение ЭОС влево	16(48,5%)	15(51,7%)	16(53,3%)
Синусовая тахикардия	18(54,5%)	17(58,6%)	17(56,7%)
ФП	10(30,3%)	9(31,0%)	10(33,3%)
Глубокие отрицательные зубцы Т в левых отведениях	7(21,2%)	7(24,1%)	8(26,7%)
Депрессия сегмента ST	5(15,2%)	5(17,2%)	5(16,7%)
Снижение амплитуды зубцов R в V1-4	4(12,1%)	4(13,7%)	3(10,0%)
«Провал» зубцов R в V1-4	3(9,1%)	2(6,9%)	3(10,0%)

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. Так, частота возникновения желудочковых аритмий у больных, у которых они при исходном обследовании отсутствовали, на протяжении последующих 5 и 10 лет составляет для парной желудочковой экстрасистолии соответственно 26 и 75% и для желудочковой тахикардии – 18 и 40% [207], что, по-видимому, и определяет высокую частоту развития синдрома внезапной аритмической смерти.

Полагают, что аритмогенным субстратом служат очаги дезорганизации кардиомиоцитов и фиброза, создающие условия для нарушения нормального распространения волны деполяризации и реполяризации. Ишемия миокарда является вторым по значимости механизмом запуска желудочковых аритмий

высоких градаций [201].

Среди нарушений проводимости преобладала блокада левой ножки пучка Гиса и внутрижелудочковая блокада, формирование которых во многом определяется зонами кардиосклероза и утраты кардиомиоцитов как за счет некроза, так и активации апоптоза и замещения соединительной тканью. Частота блокады правой ножки была в 2 раза реже, чем левой.

Одним из важных патогномоничных симптомов при ГКМП (в условиях иных причин, вызывающих формирование гипертрофии), является ГЛЖ, частота которой в группах наблюдения приближалась к 100% отметке [66]. Гипертрофия левого предсердия встречалась в 2 раза реже, а ее частота в группах наблюдения колебалась с несущественными отклонениями от 48,5 до 58,6 %. При этом гипертрофия правого предсердия была значительно меньшей, чем левого [181]. Патологические зубцы Q (QS) встречались с частотой от 15,2 до 17,2%. Их появление во многом сопряжено с формированием как зон кардиосклероза, так и не исключается локальное инфарктирование миокарда, вызванное не атеросклеротическим процессом, а нарушениями микроциркуляторного русла.

Появление глубоких отрицательных зубцов Т у каждого 4-го пациента связано также с этими же причинами [40]. Причем, считается, что у больных с наличием обструкции этот ЭКГ-симптом появляется существенно чаще, чем при ее отсутствии.

Ишемия и склероз синусового узла способны инициировать его слабость с развитием мерцательной аритмии либо внезапную смерть вследствие остановки сердца [207; 209]. В свою очередь, большая частота ритма желудочков при мерцательной аритмии вследствие нарушения защитной задержки проведения импульсов в атриовентрикулярном соединении при его органическом поражении создает благоприятные условия для возникновения фибрилляции желудочков. Этому способствует также функционирование добавочных проводящих путей между предсердиями и желудочками, образованных ветвящимися волокнами атриовентрикулярного

соединения, и десинхронизация возбуждения МЖП и стенок ЛЖ, обусловленная патологическими изменениями в пучке Гиса. Одним из следствий склеротических процессов и миокардиальной ишемии является блокады ножек пучка Гиса. Блокада левой ножки пучка Гиса в нашем исследовании встречалась у каждого четвертого больного, в то время, как частота блокады правой ножки пучка Гиса не превышала 10%.

Важным, хотя и не патогномоничным симптомом является депрессия сегмента ST, являющаяся скорее отражением критической хронической миокардиальной ишемии на фоне выраженной гипертрофии, чем острым нарушением коронарного кровотока. Снижение амплитуды зубцов R в V_{1-4} по нашему мнению у 15,2-17,2 % больных является признаками относительной ишемии передней стенки и перегородки вследствие относительного нарушения кровоснабжения, вызванного прогрессивным утолщением стенок миокарда [14; 100].

У 25-38 % больных ГКМП по данным литературы регистрируются патологические зубцы Q в левых грудных отведениях V_{4-6} или реже – во II и III стандартных. Их появление не понятно. Первоначальное предположение о связи глубоких зубцов Q с увеличением амплитуды вектора деполяризации МЖП, вследствие его гипертрофии в дальнейшем не подтвердилось [84]. Так, в результате сравнительных ЭКГ и Эхо-КГ исследований было показано, что эти зубцы регистрируются лишь у 20 % больных с наиболее выраженной гипертрофией МЖП и чаще встречаются при вариантах заболевания с изолированной гипертрофией свободной стенки ЛЖ. Не найдено и связи наличия или отсутствия патологических зубцов Q на ЭКГ с толщиной МЖП по данным ЭхоКГ. У 20-30% больных описано исчезновение этих зубцов в динамике, несмотря на прогрессирование гипертрофии [15; 27]. Исходя из этих данных, большинство авторов не считают патологические зубцы, признаками гипертрофии перегородки, расценивая их как следствие преждевременного возбуждения ее основы. Возможной причиной возникновения этих зубцов является также кардиосклероз – крупноочаговый

постинфарктный или в результате слияния нескольких мелких очагов соединительной ткани друг с другом [5].

Частыми изменениями ЭКГ при ГКМП являются отрицательные зубцы Т, в ряде случаев в сочетании с депрессией сегмента ST, которые регистрируются в 61-81% больных. Гигантские, глубиной более 10 мм, отрицательные зубцы Т в грудных отведениях весьма характерны для верхушечной формы этого заболевания, при которой они имеют важное диагностическое значение. Изменения конечной части желудочкового комплекса при ГКМП обусловленные ишемией миокарда или мелкоочаговым кардиосклерозом. «Негативизация» зубцов Т может быть связана, также с нарушением нормального направления вектора реполяризации, который вследствие гипертрофии дистальной части МЖП, верхушки сердца и заднего сосочкового мышцы меняет свое направление на противоположное [140; 147].

Выявление глубоких зубцов Q и отрицательных Т, особенно при жалобах на ангинозную боль, служит частой причиной ошибочной диагностики ИБС и определяет необходимость проведения дифференциальной диагностики ГКМП с этим заболеванием [11].

У 24-42 % больных регистрируются «P-mitrale», отражающее и перегрузки и ГЛП, гипердинамическое сокращение которого играет важную компенсаторную роль в наполнении жесткого левого желудочка. Значительно реже, в 8-18% случаев, встречается «P-pulmonale» – признак перегрузки и гипертрофии правого предсердия [70].

ГЛЖ со значительным увеличением вольтажа комплекса QRS и отклонением электрической оси сердца (ЭОС) влево до 90 ° регистрируется на ЭКГ при ГКМП у 45-85 % больных [13]. В нашем исследовании частота отклонения ЭОС влево в группах наблюдения составила от 48,5 до 53,3 %. Частота ее определения зависит от локализации гипертрофии и гемодинамического варианта заболевания. Как показал сравнительный анализ результатов ЭКГ и двухмерной Эхо-КГ, ЭКГ-признаки ГЛЖ определялись у

61% больных с гипертрофией МЖП на всем ее протяжении и лишь в 24% случаев – за счет изолированной гипертрофии передней доли базального отдела перегородки [129; 172; 192].

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.

Связь частоты выявления ГЛЖ на ЭКГ с наличием динамических градиентов давления в его выносящем тракте и увеличением толщины задней стенки и МЖП, по данным Эхо-КГ, и повышением конечно-диастолического давления в полости желудочка отмечена несколькими исследователями. В то же время, наличие или отсутствие ЭКГ-критериев ГЛЖ не коррелировало с другими симптомами заболевания, летальностью и величиной субаортального градиента давления [94].

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.

Различные суправентрикулярные тахикардии, главным образом, мерцание и трепетание предсердий, отмечаются у 10-30 % больных ГКМП и обуславливают усугубление нарушений кардиогемодинамики, опасность возникновения тромбоэмболий, а также повышенный риск развития фибрилляции желудочков в связи с частой сопутствующей дисфункцией атриовентрикулярного соединения и наличием добавочных проводящих путей между предсердиями и желудочками [204]. Вследствие этого у больных ГКМП пароксизмальные суправентрикулярные аритмии относят к категории потенциально фатальных. Причем сказанное приобретает более важное клиническое значения у больных с наличием обструктивной формы заболевания [29].

Скорейшее восстановление синусового ритма и предупреждение повторных пароксизмов ФП при ГКМП приобретает важное значение. Для купирования пароксизмов, кроме антиаритмических препаратов IA группы и амиодарона, используют БАБ, верапамил и, крайне редко, дигоксин, при неэффективности которых прибегают к электроимпульсной терапии. При постоянной форме ФП используют помимо амиодарона, БАБ, верапамил/дилтиазем для контроля частоты ритма. Относительно применения дигоксина, то доминирующей точкой зрения является невозможность применения сердечных гликозидов в данной ситуации за исключением случаев формирования систоло-диастолической сердечной недостаточности [58]. Опасность их применения при обструкции заключается в повышении внутрижелудочкового градиента давления в выносящем тракте ЛЖ. Применение ритм замедляющих препаратов типа БАБ и верапамила/дилтиазема показано еще и с позиции увеличения продолжительности диастолы за счет урежения ЧСС [116]. У исследованных нами пациентов у 54,2-58,6% имел место тахикардальный синдром, наличие которого усугубляет не только диастолические параметры левого желудочка, но и укорачивает продолжительность диастолического наполнения венечных артерий, что дополнительно усугубляет коронарный кровоток [163; 168].

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% (табл. 3.3). 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.

Таблица 3.3

Изменения сегмента ST и зубца Т у больных ГКМП по данным холтеровского кардиомониторирования

Показатели	Группы больных		
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
Горизонтальная депрессия сегмента ST $\geq 1,0$ мм (0,10 мВ)	2(6,1%)	2(6,9%)	2(6,6%)
Косонисходящая депрессия сегмента ST $\geq 1,0$ мм (0,10 мВ)	8(24,2%)	7(24,1%)	8(26,7%)
Транзиторная депрессия сегмента ST $\geq 1,0$ мм (0,10 мВ)	13(39,4%)	12(41,4%)	14(46,7%)
Инверсия зубца Т	6(18,2%)	6(20,7%)	6(20,0%)

Как следует из таблицы 3.4, у больных преобладала тахикардия с периодическим увеличением ЧСС во время физической нагрузки. 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.

Таблица 3.4

Изменения ЧСС, сегмента ST и зубца Т у больных ГКМП по данным холтеровского кардиомониторирования

Показатели	Группы больных		
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
Среднесуточная ЧСС, уд/минуту	97,3 $\pm$ 2,5	96,6 $\pm$ 3,3	95,9 $\pm$ 3,0
Максимальная ЧСС за сутки, уд/минуту	139,6 $\pm$ 8,3	135,7 $\pm$ 9,6	138,8 $\pm$ 10,3

Продолж. табл. 3.4

Средняя ЧСС в момент начала депрессии сегмента ST, уд/минуту	110,3±9,4	112,8±10,0	111,4±8,6
Суточное количество эпизодов депрессии сегмента ST	10,1±2,5	10,8±1,8	9,9±2,1
Продолжительность одного эпизода депрессии сегмента ST, минуты	12,1±1,6	13,2±2,0	11,7±1,5
Суммарная продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST, минуты	121,2±3,4	120,0±2,8	121,7±2,6
Амплитуда снижения сегмента ST, мм	3,18±0,09	3,19±0,02	3,16±0,07

Средняя ЧСС в момент начала депрессии сегмента ST прямо коррелировала в группах наблюдения с тяжестью обструкции ($r=0,46$, $p=0,02$; $r=0,33$, $p=0,04$; $r=0,40$, $p=0,03$), с градиентом давления в выносящем тракте ЛЖ ($r=0,29$, $p=0,04$; $r=0,32$, $p=0,04$; $r=0,30$, $p=0,04$), с частотой и тяжестью приступов стенокардии ($r=0,41$, $p=0,02$; $r=0,30$, $p=0,04$; $r=0,38$, $p=0,04$).

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).

Таблица 3.5

Частота классов желудочковой экстрасистолии по Lown-Wolf в модификации Ryan M. у больных ГКМП (%)

Классы желудочковой экстрасистолии	Группы больных		
	1-я (n=15)	2-я (n=14)	3-я (n=15)
I	1(6,7%)	1(7,1%)	1(6,7%)
II	3(20,0%)	2(14,3%)	2(13,3%)
III	8(53,3%)	8(57,1%)	9(60,0%)
IV	3(20,0%)	3(21,4%)	3(20,0%)

Примечание. В таблице представлен % относительно количества больных с желудочковой экстрасистолией.

На ЭКГ-показатели возбудимости миокарда при ГКМП в 1-3 группах наблюдения влияли: пол ($W=3,5$, $p=0,001$; $W=3,0$, $p=0,008$; $W=2,4$, $p=0,01$), форма ГКМП ($W=2,6$, $p=0,01$; $W=3,1$, $p=0,005$; $W=2,9$, $p=0,009$), продолжительность ГКМП ($W=3,4$, $p=0,002$; $W=2,1$, $p=0,03$; $W=1,9$, $p=0,04$), стадия ГКМП ($W=3,2$, $p=0,03$; $W=2,0$, $p=0,04$; $W=2,5$, $p=0,02$), наличие безболевого ишемии миокарда ($W=2,4$, $p=0,02$; $W=2,7$, $p=0,01$; $W=2,1$, $p=0,03$).

На показатели проводимости миокарда при ГКМП влияли только продолжительность заболевания ($W=1,9$, $p=0,04$; $W=2,1$, $p=0,03$; $W=2,5$, $p=0,02$) и стадия ХСН ($W=3,3$, $p=0,004$; $W=2,2$, $p=0,03$; $W=1,8$, $p=0,04$).

Таблица 3.6 содержит абсолютные значения теста с 6-ти минутной ходьбой, а в таблице 3.7 дана информация о частоте ФК ХСН по NYHA.

Таблица 3.6

**Значения теста с 6-ти минутной ходьбой у больных ГКМП
с разным ФК ХСН по NYHA**

ФК ХСН	Группы больных			Референтные значения
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)	
II ФК	401,2±9,62	396,6±10,50	403,6±8,41	301-425
III ФК	190,5±7,47	192,2±8,05	196,8±8,69	151-300
IV ФК	136,6±7,20	134,9±8,46	138,9±8,90	< 150

Из таблицы 3.6 следует, что при ФК II функциональная активность сердца приближается к верхним значениям для данного ФК. Эта закономерность в меньшей степени выражена при ФК III. При ФК III длина пройденного участка пути довольно существенно отличается от аналогичного референтного значения. Такая закономерность указывает на то, что у больных с начальными и умеренными проявлениями ХСН функциональная способность сердца поддерживается на более-менее удовлетворительном уровне, довольно интенсивно ухудшаясь у больных с ФК III.

Данные, представленные в таблице 3.7, являются подтверждением данного предположения.

Таблица 3.7

Частота ФК ХСН по НУНА у больных ГКМП

ФК ХСН	Группы больных		
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
П ФК	8(24,2%)	5(17,2%)	7(23,3%)
Ш ФК	20(60,6%)	19(65,5%)	18(60,0%)
IV ФК	5(15,2%)	5(17,2%)	5(16,7%)

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 IV. 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.

Данные, представленные в таблице 3.8, свидетельствуют об активации симпатического звена регуляции сердечного ритма и о торможении парасимпатической составляющей сердечного ритма [151].

Таблица 3.8

Некоторые показатели ВСР у больных ГКМП и у здоровых

Показатели ВСР	Группы больных			Здоровые (n=30)
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)	
RR, мс	722,1±10,10*	727,8±10,30*	729,1±10,30*	755,4±11,15
SDNN, мс	44,7±3,10	45,2±3,20	46,1±3,14	60,7±2,10
SDANN, мс	65,3±4,17*	63,5±4,11*	64,6±4,60*	80,8±4,06
RMSSD, мс	18,0±2,15*	17,3±2,39*	19,2±2,01*	32,5±2,04
pNN50, %	5,2±0,20*	5,6±0,51*	5,9±0,12*	9,9±1,01
tr.ind	10,5±1,33*	1,3±1,46*	11,8±1,09*	26,3±2,12
ИБ	163,3±9,47*	163,7±8,27*	164,7±9,30*	105,4±10,90
AMo, %	42,9±1,90*	42,5±1,19*	43,5±1,11*	33,4±1,56
VLF, мс ²	1945,1±99,80*	1940,3±99,55*	1943,6±99,10*	1680,2±104,34
LF, мс ²	860,1±14,35	856,7±14,93	86019±14,09	812,7±19,70

Продолж.табл.3.8

HF,мс ²	362,6±26,39	369,7±26,17	364,9±26,12	545,8±25,02
LF/HF	4,7±0,46*	4,7±0,47*	4,6±0,13*	1,3±0,14
LFn,%	84,3±2,13*	85,9±2,26*	85,1±2,35*	58,5±1,17
HFn,%	23,2±1,06*	24,4±1,18*	23,0±1,50*	38,4±1,36

Примечание. * - различия между группами больных и здоровых статистически достоверны.

3.3. Эхокардиографические изменения при обструктивной ГКМП

Среди типов дисфункции ЛЖ у больных ГКМП преобладали диастолический вариант, который встречался у 75,8, 79,3 и 73,3% больных соответственно (табл. 3.9). 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. Представленные данные отражают своеобразную последовательность (стадийность) формирования ХСН [24; 26; 33].

Таблица 3.9

Частота типов дисфункции левого желудочка у больных ГКМП

Типы дисфункции	Группы больных		
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
Изолированная систолическая	1(3,0%)	-	1(3,3%)
Изолированная диастолическая	25(75,8%)	23(79,3%)	22(73,3%)
Систоло-диастолическая	7(21,2%)	6(20,7%)	7(23,3%)

Как известно, ГКМП является в большинстве случаев классическим примером изолированной диастолической дисфункции [52]. Вместе с тем, на определенном этапе прогрессирования ГКМП, исходно существующие диастолические нарушения начинают постепенно уступать место систолическим изменениям. При этом практически отсутствуют

изолированные систолические нарушения [123].

Показатели, отражающие диастолические параметры функции ЛЖ статистически значимо отличались от аналогичных в группе здоровых людей (см. табл. 3.10).

Таблица 3.10

**Показатели диастолической функции левого желудочка
у больных ГКМП и у здоровых**

Показатели	Группы больных			Здоровые (n=30)
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)	
IVRT, мс	103,0±3,1*	105,1±2,9*	104,5±2,7*	71,8±2,0
E/A, усл. ед	0,87±0,06*	0,88±0,03*	0,88±0,04*	1,17±0,02
DT, мс	247,0±5,33*	246,0±5,75*	245,1±5,19*	186,2±5,06

Примечание. * – различия между группами больных и здоровых статистически достоверны.

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 E/A 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.

На параметры диастолической функции ЛЖ в группах наблюдения оказывали влияние следующие факторы: ФК ХСН (в 1-ой группе $W=3,4$, $p=0,02$; во 2-ой группе $W=3,2$, $p=0,03$; в 3-ей группе $W=2,8$, $p=0,04$), толщина МЖП (в 1-ой группе $W=3,1$, $p=0,03$; во 2-ой группе $W=2,9$, $p=0,04$; в 3-ей группе $W=2,8$, $p=0,04$), степень обструкции в выносящем тракте левого желудочка (в 1-ой группе $W=3,0$, $p=0,03$; во 2-ой группе $W=2,8$, $p=0,04$; в 3-ей группе $W=3,5$, $p=0,01$).

Как известно, основными патофизиологическими механизмами ГКМП являются: изменения диастолической функции ЛЖ, образование

динамического градиента давления в полости ЛЖ, ишемия миокарда, изменения электрофизиологических свойств миокарда, связанные с повышенным риском возникновения аритмий и внезапной смерти [135].

При оценке диастолической функции ЛЖ, по данным определения показателей трансмитрального кровотока, для больных ГКМП характерно уменьшение максимальной скорости раннего диастолического наполнения и ее увеличение в период позднего наполнения [179]. Последнее, а также увеличение вклада систолы левого предсердия в наполнение желудочка являются механизмами компенсации нарушения диастолической податливости гипертрофированного миокарда и его недостаточного (неэффективного) активного расслабления [184]. Нарушение диастолической функции в начальных этапах формирования ГКМП возникает из-за повышенной ригидности гипертрофированного миокарда, которая нарушает его диастолическое расслабление и затрудняет заполнение полости желудочка кровью во время диастолы [196]. На более поздних этапах процессы фиброзирования миокарда способствуют увеличению миокардиальной жесткости и существенному ухудшению податливости [2].

Полученные результаты оценивания диастолической функции ЛЖ продемонстрировали прогрессирующий характер диастолических нарушений, который заключался в преобладании пациентов с псевдонормальными нарушениями (у 66,7, 58,9 и 70,0% больных соответственно) (см. табл. 3.11).

Таблица 3.11

Частота типов диастолической дисфункции у больных ГКМП

Типы диастолической дисфункции	Группы больных		
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
Релаксационный	3(9,1%)	2(6,9%)	3(10,0%)
Псевдонормальный	22(66,7%)	20(68,9%)	21(70,0%)
Рестриктивный	8(24,2%)	7(24,1%)	6(20,0%)

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. Полученные результаты демонстрируют своеобразную этапность диастолических нарушений, характеризующиеся тяжелыми диастолическими изменениями мышцы (рестриктивными и даже псевдонормальными) за счет выраженной обструктивной гипертрофии [58]. Этим и поясняется столь незначительное количество пациентов с релаксационными (начальными) проявлениями диастолической дисфункции.

ЭхоКГ является основным неинвазивным исследованием, позволяющим не только судить о наличии ГКМП, но и оценивать толщину МЖП, степень гипертрофии отдельных структур сердца (сегментарное/диффузное), наличие и степень тяжести обструкции в выносящем тракте левого желудочка, размеры полостей ЛЖ и предсердия, состояние клапанного аппарата сердца [80; 82]. Одним из ЭхоКГ-феноменов является увеличение размеров левого предсердия, являющееся компенсаторным процессом. Работы последних лет показали наличие прямой корреляции между размерами ЛП и частотой суправентрикулярных нарушений ритма, в первую очередь ФП [4; 129]. По нашим данным, размеры ЛП оказались большими по сравнению с нормативными значениями у здоровых (табл. 3.12).

Таблица 3.12

Основные параметры ЭхоКГ у больных ГКМП и у здоровых

Параметры	Группы больных			Здоровые (n=30)
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)	
ЛПр, см	3,96±0,02*	3,97±0,04*	3,95±0,03*	3,36±0,04
ЗСЛЖд, см	1,59±0,05*	1,63±0,03*	1,60±0,02*	0,85±0,03
ППр, см	3,81±0,07	3,79±0,06	3,77±0,07	3,72±0,04
Толщина МЖП, см	1,98±0,03*	1,99±0,06*	1,97±0,04*	1,01±0,03

Продолж.табл.3.12

ΔS ЛШ, %	38,1±1,02	38,9±1,16	38,6±1,27	37,7±1,05
КСО, мл	42,3±1,04	42,3±1,13	42,0±1,29	41,2±1,04
КДО, мл	118,0±2,29*	117,9±2,30*	118,3±2,38*	121,4±2,17
УО, мл	83,1±1,44	82,9±1,18	82,8±1,16	81,1±1,20
ФВ, %	70,4±1,15*	71,5±1,27*	70,9±1,31*	65,1±1,04
Давление крови в легочной артерии, мм рт. ст.	23,8±0,03	24,4±0,05	23,9±0,06	22,9±0,02
Градиент давления в выносящем тракте левого желудочка, мм рт. ст.	52,1±2,17*	54,2±2,87*	53,9±3,16*	25,8±0,19

Примечание. * — различия между группами больных и здоровых статистически достоверны.

Толщина задней стенки ЛЖ и МЖП являются основными маркерами ГКМП в дебюте заболевания, а их увеличение указывает на прогрессирование гипертрофического процесса [136]. Величина МЖП у больных статистически значимо отличалась от здоровых в сторону увеличения.

Величины правого предсердия, КСО, величина давления в легочной артерии не имели существенно значимых отличий от здоровых. КДО, наоборот, был меньше, чем в группе здоровых. При обструктивных вариантах маркером тяжести внутрисердечной гемодинамики является в большей степени величина градиента давления в выносящем тракте левого желудочка, величина которого у больных существенно превосходила нормативные значения.

Большое значение для определения прогноза заболевания имеет измерение градиента давления в выходном отделе ЛЖ доплеровским методом. Высокий риск внезапной смерти ассоциируется не только с толщиной миокарда левого желудочка, но в большинстве случаев ассоциируется с градиентом давления более 50 мм рт. ст [70]. Вместе с тем, показатели, отражающие систолическую функцию, в первую очередь ФВ

имели статистически значимо более высокие значения, чем здоровые.

Высокие показатели ФВ обусловлены усилением сократимости гипертрофированного миокарда (т.н. гиперкинетическим типом гемодинамики) [192]. Доказательством повышения сократимости при обструктивной форме заболевания принято считать также увеличение градиента систолического давления после введения симпатомиметических агентов или снижения преднагрузки и постнагрузки.

Концепция гиперконтрактильности до последнего времени использовалась для объяснения механизма образования динамического градиента давления в полости ЛЖ и обоснования целесообразности применения БАБ, обладающих отрицательным инотропным действием [66].

Толщина МЖП при ГКМП часто превышает 15 мм. В случае асимметричной гипертрофии признаком ГКМП считают увеличение отношения толщины МЖП к толщине ЗСЛЖ в диастолу более 1,6.

Аномалии папиллярных мышц (гипертрофия, топографические особенности), увеличение размеров створок митрального клапана, изменение геометрии ЛЖ (форма песочных часов вследствие сужения выходного отдела), переднесистолическое движение передней створки митрального клапана, систолическое дрожание створок аортального клапана являются непостоянными признаками, характерными для обструктивной формы [27].

Морфо-функциональные изменения митрального клапана при ГКМП являются ответственными за образование препятствия изгнанию крови в выносящем тракте левого желудочка и характерны для подавляющего большинства больных обструктивной формой ГКМП [63].

У значительной части таких пациентов определяются признаки первичного поражения клапана в виде изменения створок и увеличения их площади, реже – аномального соединения папиллярных мышц непосредственно с передней митральной створкой.

Основными причинами митральной регургитации при ГКМП являются: смещение передней папиллярной мышцы ближе к митральному

клапану, которое происходит при уменьшении размера полости ЛЖ; фиброзные изменения передней митральной створки, возникающие при ее гемодинамическом повреждении ускоренным турбулентным потоком в выносящем тракте или контактом с МЖП; вторичные поражения митрального клапана (кальцификация, бактериальный эндокардит), приводящие к его дисфункции [4; 129].

У 24,2, 24,1 и 23,3% обследованных нами больных имело место органическое изменение митрального клапана (утолщение или фиброз) (табл. 3.13).

Таблица 3.13

Частота отдельных параметров ЭхоКГ у больных ГКМП

Параметры ЭхоКГ	Группы больных		
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
Утолщение /фиброз митрального клапана	8(24,2%)	7(24,1%)	7(23,3%)
Систолическое движение передней створки митрального клапана кпереди	17(51,5%)	17(58,6%)	16(53,3%)
Кальциноз митрального клапана	3(9,1%)	3(10,3%)	3(10,0%)
Митральная регургитация:			
- минимальная	19(57,6%)	20(68,9%)	18(60,0%)
- умеренная	2(6,1%)	1(3,4%)	1(3,3%)
- выраженная	10(30,0%)	11(37,9%)	10(33,3%)
Среднесистолическое прикрытие аортального клапана	7(21,2%)	9(31,0%)	7(23,3%)
Трикуспидальная регургитация	6(18,2%)	5(17,2%)	6(20,0%)
Пульмональная регургитация	4(12,1%)	3(10,3%)	3(10,0%)
Дилатация ЛП	1(3,0%)	1(3,4%)	1(3,3%)
Дилатация ЛП	25(75,8%)	24(82,8%)	24(80,0%)
Гипертрофия МЖП	33(100%)	29(100%)	30(100%)
Гипертрофия ЗСЛЖ	32(96,9%)	28(96,6%)	29(96,7%)
Аортальная регургитация	4(12,1%)	3(10,3%)	4(13,3%)
Дилатация ЛЖ	1(3,0%)	1(3,4%)	1(3,3%)
Дилатация ПЖ	1(3,0%)	1(3,4%)	-
Дилатация ПП	1(3,0%)	-	-
Диастолическая дисфункция	25(75,8%)	23(79,3%)	22(73,3%)
Систолическая дисфункция	4(12,1%)	3(10,3%)	4(13,3%)

Частота митральной регургитации ставила 57,6, 68,9 и 60,0% соответственно. При этом существенно преобладала частота умеренной и выраженной митральной регургитации. Систolicеское 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 среднесистolicеское 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 диастolicеской дисфункции (у 75,8; 79,3 и 73,3% соответственно). Частота же систolicеской дисфункции была довольно редкой.

При обструктивной ГКМП наблюдается быстрое, свободное изгнание крови в аорту в начале систолы, к середине которой на его пути возникает препятствие, вызванное контактом митральной створки с МЖП, после чего развивается так называемая поздняя митральная регургитация. Объем такой вторичной регургитации обычно невелик.

В отдельных случаях ГКМП он не зависит от митрально-септального контакта и может достигать значительной величины, часто сопровождаясь мерцательной аритмией. Это обычно связано с сопутствующими ГКМП различными аномалиями митрального клапана: пролапсом, патологическим прикреплением папиллярных мышц непосредственно к передней створке, кальцинозом митрального кольца [136]. В таких случаях митральная регургитация носит характер пансистolicеской, и обратный ток направлен в переднюю или среднюю часть левого предсердия.

На состояние систolicеской функции ЛЖ оказывали достоверное влияние: длительность ГКМП более 5 лет (в 1-ой группе $W=2,7$, $p=0,03$; во 2-ой группе $W=2,9$, $p=0,04$; в 3-ей группе $W=3,6$, $p=0,01$), наличие и частота пароксизмов ФП (в 1-ой группе $W=3,1$, $p=0,02$; во 2-ой группе $W=2,6$, $p=0,04$; в 3-ей группе $W=2,8$, $p=0,03$), размеры левого предсердия (в 1-ой группе

$W=2,9$, $p=0,04$; во 2-ой группе $W=3,2$, $p=0,02$; в 3-ей группе $W=3,5$, $p=0,01$).

Диастолическая дисфункция ЛЖ приводит к повышению давления в ЛП, его гиперфункции и гипертрофии, в результате чего поддерживается адекватное наполнение ригидного ЛЖ [52]. В дальнейшем увеличение давления в ЛП приводит к его дилатации и повышению давления заклинивания в легочных капиллярах. Последнее в свою очередь вызывает застой в лёгких, проявляющийся в виде одышки, утомляемости и слабости. Эти изменения в ЛП способствуют возникновению ФП, что еще больше усугубляет гемодинамические нарушения [60; 86; 91].

Распространенность диастолической дисфункции среди больных ГКМП составляет не менее 80% [2]. Нарушения наполнения ЛЖ встречаются как при обструктивной, так и необструктивной формах ГКМП, а также при бессимптомном течении и не зависят от выраженности гипертрофии ЛЖ.

Диастолическая дисфункция с нарушением наполнения ЛЖ, ведущая к повышению давления в ЛП и конечного диастолического давления в левом желудочке, снижению ударного объема и сердечного выброса, венозному застою в легких, является причиной одышки, головокружений, пре- и синкопальных состояний, детерминирует толерантность к физическим нагрузкам [26]. Эти симптомы могут быть следствием и других важных патофизиологических механизмов, таких как ишемия миокарда, обструкция выносящего тракта в сочетании с митральной регургитацией и ФП.

Клиническим следствием нарастания диастолической дисфункции и обструкции выносящего тракта является прогрессирование ХСН, усугубление ишемии и электрической нестабильности миокарда, которая и обуславливает развитие нарушений сердечного ритма, включая жизнеугрожающие аритмии и ФП [204].

3.4. Липидный обмен, функция сосудистого эндотелия и реология крови, маркеры миокардиального ремоделирования и хронической сердечной недостаточности у больных ГКМП

В нашем исследовании использованы некоторые лабораторные показатели, позволяющие оценить факторы риска и маркеры прогрессирования заболевания. 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 (см. табл. 3.14). 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.

Таблица 3.14

Липидограмма крови у больных ГКМП и у здоровых ($M \pm m$)

Параметры липидограммы	Группы больных			Здоровые (n=30)
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)	
ОХ (ммоль/л)	5,1±0,04*	5,2±0,02*	5,0±0,02*	4,5±0,03
ТГ (ммоль/л)	0,9±0,02	0,8±0,04	0,9±0,03	0,9±0,02
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,6±0,04	1,6±0,06	1,5±0,03*	1,8±0,01
ХС ЛПНП (ммоль/л)	1,7±0,06	1,8±0,09	1,6±0,05	1,5±0,03
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	0,3±0,04	0,3±0,03	0,3±0,04	0,2±0,02

Примечание. * - различия аналогичных параметров у больных и здоровых статистически достоверны.

Анализ параметров вязкости, свертывания крови и состояния реологии крови, продемонстрировал статистически значимое превышение нормативных значений для таких показателей, как вязкость и фибриноген (табл. 3.15). Адгезивно-агрегационной состояние форменных элементов крови имело лишь незначительную тенденцию к повышению.

Таблица 3.15

**Показатели вязкости, свертывания и реологии крови
у больных ГКМП и у здоровых**

Показатели	Группы больных			Здоровые (n=30)
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)	
Вязкость крови (у. е. вязкости)	18,8±0,06*	19,0±0,07*	18,7±0,09*	16,3±0,10
Адгезия тромбоцитов (%)	22,2±1,51	22,5±1,13	21,9±1,10	21,2±1,12
Агрегация эритроцитов (%)	7,9±0,12	8,0±0,18	8,1±0,09	8,2±0,14
Агрегация тромбоцитов (%)	56,7±1,21	54,9±1,29	55,8±1,55	53,7±0,13
МНО (M±m, у.е.)	1,2±0,02	1,2±0,03	1,2±0,05	1,3±0,04
Фибриноген (M±m, г/л)	7,3±0,08*	7,4±0,05*	7,5±0,04*	5,9±0,07

Примечание. * - различия аналогичных параметров у больных и здоровых статистически достоверны.

Известно, что эндотелин 1 и тромбоксан A₂ являются маркерами тромбоза, а нарушение их физиологического соотношения с маркерами сосудистой защиты позволяет судить не только о степени выраженности органо-функциональных изменений сосудистого эндотелия, но и во многом прогнозировать риск развития острых и хронических сосудистых нарушений [44].

В таблице 3.16 представлены показатели функции сосудистого эндотелия, свидетельствующие о существовании диспропорции между вазоконстрикторными и вазодилататорными веществами.

Таблица 3.16

**Показатели функции сосудистого эндотелия у больных ГКМП и у
здоровых**

Показатели	Группы больных			Здоровые (n=30)
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)	
Эндотелин 1, пг/мл	7,4±0,07*	7,5±0,09*	7,3±0,08*	4,1±0,07
Тромбоксан A ₂ , нг/мл	7,8±1,12	7,9±1,18	7,7±1,22	7,2±1,15
Оксид азота, мкмоль/л	2,8±0,04*	2,7±0,06*	2,9±0,04*	5,7±0,06

Примечание. * - различия аналогичных параметров у больных и здоровых статистически достоверны

Так, установлено статистически значимое превышение концентраций эндотелина 1 на фоне существенного снижения секреции оксида азота. Концентрация тромбоксана A2 имела тенденцию к увеличению.

Предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) является лабораторным маркером тяжести и неблагоприятного течения ХСН (рис.3.1).

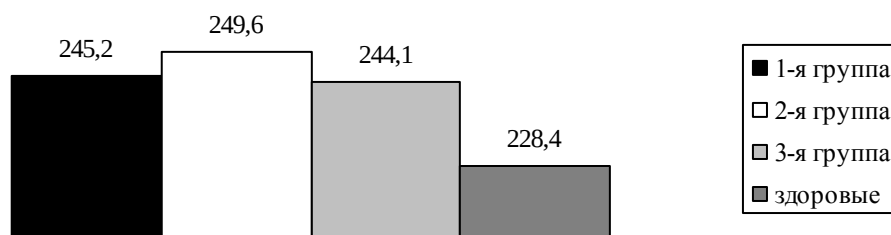


Рисунок 3.1. Сывороточная концентрация NT-proBNP у больных ГКМП и у здоровых, pg/ml

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. Степень увеличения NT-proBNP находится в прямой зависимости от дилатации камер сердца. При ГКМП синдром дилатации развивается, как правило, в терминальных стадиях заболевания, в том случае, когда к тяжелым диастолическим расстройствам присоединяются и систолические нарушения. Таким образом, повышение сывороточной концентрации NT-proBNP свидетельствует о медленном и неинтенсивном прогрессировании ХСН, что в основном обусловлено преобладанием диастолических расстройств над систолическими.

На рисунке 3.2 представлено не только практически двукратное превышение уровня TIMP-1, но и достаточно устойчивая тенденция к снижению MMP-1.

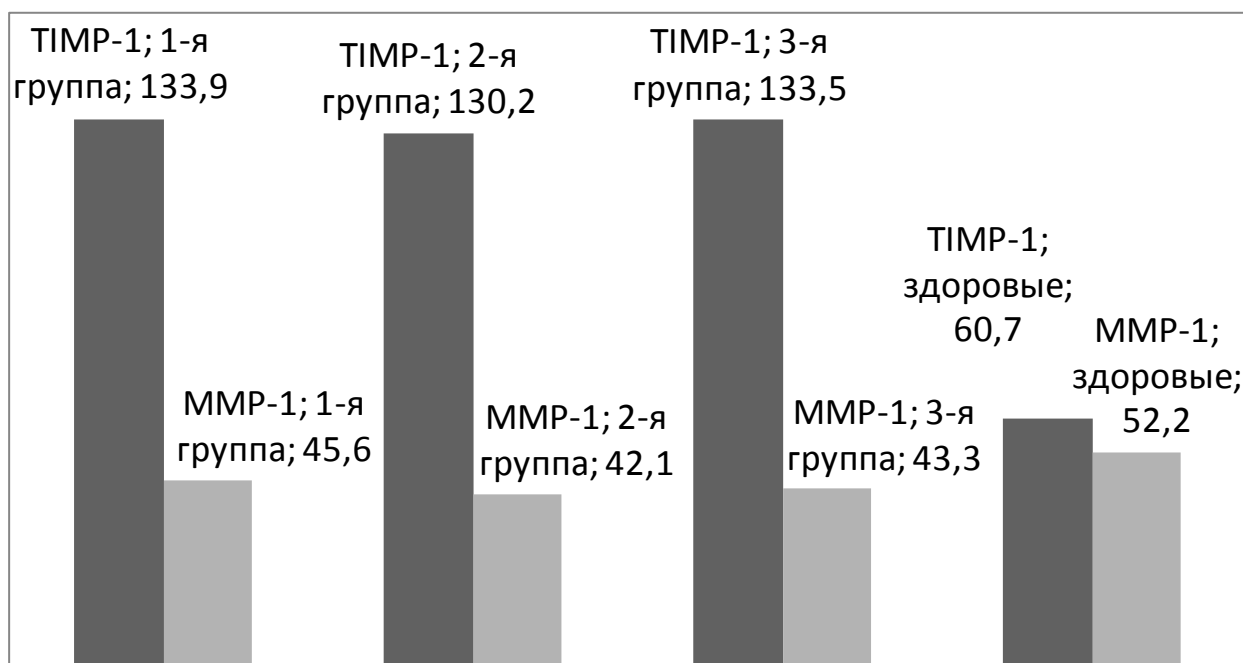


Рисунок 3.2. Сывороточная концентрация маркеров миокардиального ремоделирования у больных обструктивной ГКМП и у здоровых, pg/ml

Изучение и сопоставление показателя синтеза и накопления экстрацеллюлярного матрикса с уровнем маркера его деградации свидетельствует об активности синтетических процессов и их превалировании над процессами разрушения основного вещества соединительной ткани. В норме уроне синтеза/деградации (TIMP-1 и MMP-1) должны пребывать в состоянии динамически изменяемого баланса (равновесия). В случае превалирования синтеза над разрушением, повышается степень фиброзирования миокарда, что еще более активной способствует увеличению жесткости сердечной мышцы и ухудшению податливости и расслабления. Если у здоровых соотношение исследуемых маркеров находится в состоянии относительного (динамически изменяемого) баланса, то у больных ГКМП существенно преобладает значение именно маркера фиброза/склероза.

Таким образом, у больных с обструктивной ГКМП обнаружены

лабораторные признаки липидных, вязкостных и эндотелиальных нарушений, а также маркеры активности миокардиального фиброобразования и прогрессирования ХСН.

РАЗДЕЛ 4

**6-ТИ МЕСЯЧНАЯ ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ И
МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ У БОЛЬНЫХ
ОБСТРУКТИВНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ
ПОД ВЛИЯНИЕМ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО,
ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДОВ
ЛЕЧЕНИЯ**

Динамика клинических проявлений у больных обструктивной ГКМП представлена в таблице 4.1.

Таблица 4.1

**Частота некоторых клинических проявлений у больных обструктивной
ГКМП до лечения и через 6 месяцев**

Клинические проявления ГКМП	Этапы лечения	Группы больных		
		1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
Загрудинная локализация боли	I	18(54,5%)	17(58,6%)	17(56,7%)
	II	12(36,4%)	4(13,7%) ¹⁾	10(33,3%) ^{2) 3)}
Синкопальные/ липотимические состояния	I	7(21,2%)	5(17,2%)	8(26,7%)
	II	6(18,2%)	2(6,9%) ¹⁾	6(20,0%) ³⁾
Сердцебиение	I	6(18,2%)	6(20,7%)	5(16,7%)
	II	4(12,1%)	2(6,9%) ¹⁾	3(10,0%)
Ощущение перебоев в работе сердца	I	15(45,5%)	13(44,8%)	14(46,7%)
	II	10(30,3%)	4(13,7%) ¹⁾	8(26,7%) ^{2) 3)}
Одышка при физической нагрузке	I	17(51,5%)	17(58,6%)	16(53,3%)
	II	13(39,4%)	5(17,2%) ¹⁾	11(36,7%) ^{2) 3)}
Слабость/утомляемость при физической нагрузке	I	10(30,3%)	9(31,0%)	11(36,7%)
	II	8(24,2%)	4(13,7%) ¹⁾	7(23,3%) ³⁾

Примечание. ¹⁾ - различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ²⁾ – различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 3-ей групп статистически достоверны; ³⁾ - различия аналогичных показателей у больных 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны.

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%. Таким образом, клиническая симптоматика при обструктивной ГКМП редуцировала наиболее интенсивно после алкогольной абляции МЖП. В меньшей степени редукция симптомов наблюдалась у представителей 3-ей группы. Лекарственная терапия оказывала по сравнению с другими группами более слабое воздействие на частоту отдельных симптомов заболевания.

Динамика электрокардиографических нарушений представлена в таблице 4.2, из которой следует, 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. Вместе с тем, в ряде исследований было показано увеличение блокадных проявлений после алкогольной блокады [57; 98; 112]. Авторы расценивали такую тенденцию как отражение кардиосклероза перегородки вследствие инфаркта [148]. По нашим данным не отмечено изменение частоты блокады правой ножки пучка Гиса. Относительно динамики гипертрофических изменений левого желудочка, то в 1-ой группе ее частота имела тенденцию к увеличению и, являлась, по сути, отражением дальнейшего прогрессирования заболевания и нарастания обструкции. Во 2-ой группе, напротив, имел место статистически значимый регресс за счет регрессии гипертрофии МЖП и постинфарктного склероза перегородки, индуцированного этиловым спиртом. В 3-ей группе динамика частоты ГЛЖ отсутствовала. Относительно частоты гипертрофии левого предсердия по данным ЭКГ, то в группах наблюдения имела место тенденция, аналогичная частоте ГЛЖ. Если частота патологических зубцов Q в 1-ой и 3-ей группах не изменилась, то во 2-ой только увеличилась, что вызвано медикаментозным инфарктом миокарда. Частота низковольтной ЭКГ в 1-ой группе увеличилась, в 3-ей - не

изменилась, а во 2-ой уменьшалась.

Таблица 4.2

ЭКГ-признаки у больных обструктивной ГКМП до лечения и через 6 месяцев

ЭКГ-признаки у больных ГКМП	Этапы лечения	Группы больных		
		1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
Наджелудочковая экстрасистолическая аритмия	I	25(75,8%)	23(79,3%)	25(83,3%)
	II	20(60,6%)	13(44,8%) ¹⁾	18(60,0%) ^{2) 3)}
Желудочковая экстрасистолическая аритмия	I	15(45,5%)	14(48,2%)	15(50,0%)
	II	12(36,4%)	8(27,6%) ¹⁾	10(33,3%) ^{2) 3)}
Блокада левой ножки пучка Гиса	I	8(24,2%)	7(24,1%)	8(26,7%)
	II	10(30,3%)	6(20,7%) ¹⁾	9(30,0%) ³⁾
Блокада правой ножки пучка Гиса	I	3(9,1%)	3(10,3%)	3(10,0%)
	II	3(9,1%)	3(10,3%)	3(10,0%)
ГЛЖ	I	32(96,9%)	28(96,6%)	29(96,7%)
	II	33(100%)	20(68,9%) ¹⁾	29(96,7%) ^{2) 3)}
Гипертрофия левого предсердия	I	16(48,5%)	17(58,6%)	15(50,0%)
	II	18(48,5%)	14(48,3%) ¹⁾	15(50,0%) ²⁾
Патологические зубцы Q (QS)	I	5(15,2%)	5(17,2%)	4(13,3%)
	II	5(15,2%)	8(27,6%) ¹⁾	4(13,3%) ³⁾
Диффузные изменения миокарда («низковольтная ЭКГ»)	I	5(15,2%)	4(13,7%)	5(16,7%)
	II	6(18,2%)	2(6,9%) ¹⁾	5(16,7%) ³⁾
ФП	I	10(30,3%)	9(31,0%)	10(33,3%)
	II	13(39,4%)	9(31,0%) ¹⁾	11(36,7%) ²³⁾⁾
Глубокие отрицательные зубцы Т в левых отведениях	I	7(21,2%)	7(24,1%)	8(26,7%)
	II	6(18,2%)	5(17,2%)	8(26,7%) ^{2) 3)}
Депрессия сегмента ST	I	5(15,2%)	5(17,2%)	5(16,7%)
	II	4(12,1%)	2(6,9%)	4(13,3%) ³⁾
Снижение амплитуды зубцов R в V1-4	I	4(12,1%)	4(13,7%)	3(10,0%)
	II	5(15,2%)	3(10,3%) ¹⁾	3(10,0%) ²⁾
«Провал» (отсутствие) зубцов R в V1-4	I	3(9,1%)	2(6,9%)	3(10,0%)
	II	3(9,1%)	2(6,9%)	3(10,0%)

Примечание. ¹⁾ - различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ²⁾ – различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 3-ей групп статистически достоверны; ³⁾ - различия аналогичных показателей у больных 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны.

В 1-ой группе больных увеличилось число пациентов в ФП, в меньшей степени это произошло в 3-ей группе. 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.

Динамика изменений сегмента ST и зубца Т по данным суточного кардиомониторирования показала тенденцию к снижению частоты горизонтальной депрессии сегмента в 1-ой и 3-ей группах при полной реверсии данного феномена у представителей 2-ой группы (табл. 4.3).

Таблица 4.3

**Изменения сегмента ST и зубца Т у больных обструктивной ГКМП
по данным холтеровского кардиомониторирования до лечения
и через 6 месяцев**

Параметры холтеровского кардиомониторирования	Этапы лечения	Группы больных		
		1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
Горизонтальная депрессия сегмента	I	2(6,1%)	2(6,9%)	2(6,6%)
	II	1(3,0%)	-	1(3,3%)
Косонисходящая депрессия сегмента	I	8(24,2%)	7(24,1%)	8(26,7%)
	II	8(24,2%)	6(20,7%) ¹⁾	7(23,3%)
Транзиторная депрессия сегмента	I	13(39,4%)	12(41,4%)	14(46,7%)
	II	10(30,3%)	6(20,7%) ¹⁾	9(30,0%) ²⁾
Инверсия зубца Т	I	6(18,2%)	6(20,7%)	6(20,0%)
	II	6(18,2%)	4(13,7%) ¹⁾	6(20,0%) ²⁾

Примечание. ¹⁾ - различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ²⁾ – различия аналогичных показателей у больных 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны.

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 (см. табл. 4.4).

Таблица 4.4

Некоторые параметры динамики ишемических изменений у больных обструктивной ГКМП по данным холтеровского кардиомониторирования до лечения и через 6 месяцев

Параметры холтеровского кардиомониторирования	Этапы лечения	Группы больных		
		1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
Суточное количество эпизодов депрессии сегмента ST	I	10,1±2,5	10,8±1,8	9,9±2,1
	II	8,1±2,9	4,2±1,3 ¹⁾	6,3±2,3 ³⁾
Продолжительность одного эпизода депрессии сегмента ST, минуты	I	12,1±1,6	13,2±2,0	11,7±1,5
	II	11,6±1,0	6,6±2,6 ¹⁾	9,2±1,3 ^{2) 3)}
Суммарная продолжительность эпизодов депрессии сегмента ST, минуты	I	121,2±3,4	120,0±2,8	121,7±2,6
	II	109,2±3,9	70,1±2,4 ¹⁾	95,4±2,2 ^{2) 3)}

Продолж. табл.4.4

Амплитуда снижения сегмента ST, мм	I	3,18±0,09	3,19±0,02	3,16±0,07
	II	3,02±0,08	2,11±0,06 ¹⁾	2,78±0,04 ^{2) 3)}

Примечание. ¹⁾ - различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ²⁾ – различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 3-ей групп статистически достоверны; ³⁾ - различия аналогичных показателей у больных 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны.

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.

Динамика частоты классов желудочковой экстрасистолии продемонстрировала во всех группах наблюдения (табл. 4.5).

Таблица 4.5

**Частота классов желудочковой экстрасистолии по Lown-Wolf в
модификации Ryan M. у больных обструктивной ГКМП
до лечения и через 6 месяцев (%)**

Классы желудочковой экстрасистолии	Этапы лечения	Группы больных		
		1-я (n=15)	2-я (n=14)	3-я (n=15)
I	I	1(6,7%)	1(7,1%)	1(6,7%)
	II	3(20,0%)	6(42,8%) ¹⁾	4(28,6%) ²⁾
II	I	3(20,0%)	2(14,3%)	2(13,3%)
	II	4(26,7%)	4(28,6%)	5(33,3%)
III	I	8(53,3%)	8(57,1%)	9(60,0%)
	II	7(46,7%)	4(28,6%) ¹⁾	6(40,0%) ²⁾

Продолж.табл.4.5

IV	I II	3(20,0%) 1(6,7%)	3(21,4%) -	3(20,0%) -
----	---------	---------------------	---------------	---------------

Примечание. ¹⁾ - различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ²⁾ – различия аналогичных показателей у больных 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны.

Как оказалось, прирост числа лиц в 1-ой группе 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.

Оценка функциональной активности сердечнососудистой системы в динамике наблюдения продемонстрировала прирост дистанции ходьбы при всех ФК ХСН (табл. 4.6).

Таблица 4.6

Значения теста с 6-ти минутной ходьбой у больных обструктивной ГКМП в зависимости от ФК ХСН по NYHA до лечения и через 6 месяцев

ФК ХСН	Этапы лечения	Группы больных		
		1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
II ФК	I	401,2±9,62	396,6±10,50	403,6±8,41
	II	415,2±8,45	444,6±9,21 ¹⁾	429,8±8,06 ^{2) 3)}
III ФК	I	190,5±7,47	192,2±8,05	196,8±8,69
	II	199,4±7,09	230,3±7,90 ¹⁾	210,5±8,40 ^{2) 3)}

IV ФК	I	136,6±7,20	134,9±8,46	138,9±8,90
	II	142,9±7,33	164,9±7,56 ¹⁾	149,9±7,10 ^{2) 3)}

Примечание. ¹⁾ - различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ²⁾ – различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 3-ей групп статистически достоверны; ³⁾ - различия аналогичных показателей у больных 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны.

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 (табл. 4.7).

Таблица 4.7

Частота ФК ХСН по NYHA у больных ГКМП до лечения и через 6 месяцев

ФК ХСН	Этапы лечения	Группы больных		
		1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
II ФК	I	8(24,2%)	5(17,2%)	7(23,3%)
	II	9(27,3%)	12(41,4%) ¹⁾	9(30,0%) ²⁾
III ФК	I	20(60,6%)	19(65,5%)	18(60,0%)
	II	20(60,6%)	16(55,2%) ¹⁾	18(60,0%) ²⁾
IV ФК	I	5(15,2%)	5(17,2%)	5(16,7%)
	II	4(12,1%)	1(3,4%) ¹⁾	3(10,0%) ²⁾

Примечание. ¹⁾ - различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ²⁾ – различия аналогичных показателей у больных 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны.

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)

(табл. 4.8).

Таблица 4.8

**Некоторые параметры ЭхоКГ у больных ГКМП до лечения и через 6 месяцев,
а так же у здоровых**

Параметры ЭхоКГ	Этапы лечения	Группы больных			Здоровые (n=30)
		1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)	
ЛПр, см	I	3,96±0,02 ⁴⁾	3,97±0,04 ⁴⁾	3,95±0,03 ⁴⁾	3,36±0,04
	II	4,01±0,03 ⁴⁾	3,96±0,05 ^{1) 4)}	3,99±0,07 ⁴⁾	
ЗСЛЖд, см	I	1,59±0,05 ⁴⁾	1,63±0,03 ⁴⁾	1,60±0,02 ⁴⁾	0,85±0,03
	II	1,62±0,09 ⁴⁾	1,51±0,05 ^{1) 4)}	1,61±0,04 ⁴⁾	
МЖП, см	I	1,98±0,03 ⁴⁾	1,99±0,06 ⁴⁾	1,97±0,04 ⁴⁾	1,01±0,03
	II	2,04±0,02 ⁴⁾	1,40±0,02 ¹⁾	1,99±0,08 ^{3) 4)}	
ΔS ЛЖ, %	I	38,1±1,02	38,9±1,16	38,6±1,27	37,7±1,05
	II	40,2±1,38 ⁴⁾	35,5±1,50 ¹⁾	38,8±1,28 ³⁾	
КСО, мл	I	42,3±1,04	42,3±1,13	42,0±1,29	41,2±1,04
	II	43,5±1,28 ⁴⁾	39,7±1,34 ¹⁾	42,8±1,63	
КДО, мл	I	118,0±2,29 ⁴⁾	117,9±2,30 ⁴⁾	118,3±2,38 ⁴⁾	121,4±2,17
	II	116,5±2,50 ⁴⁾	120,3±2,59 ¹⁾	117,2±2,70 ^{3) 4)}	
УО, мл	I	83,1±1,44	82,9±1,18	82,8±1,16	81,1±1,20
	II	83,9±1,16	81,5±1,47	83,0±1,30	
ФВ, %	I	70,4±1,15 ⁴⁾	71,5±1,27 ⁴⁾	70,9±1,31 ⁴⁾	65,1±1,04
	II	72,2±1,87 ⁴⁾	66,8±1,92 ¹⁾	70,2±1,80 ^{3) 4)}	
Давление крови в легочной артерии, мм рт. ст.	I	23,8±0,03	24,4±0,05	23,9±0,06	22,9±0,02
	II	24,9±0,10	23,0±0,09	23,8±0,13	
Градиент давления в выносящем тракте левого желудочка, мм рт. ст.	I	52,1±2,17 ⁴⁾	54,2±2,87 ⁴⁾	53,9±3,16 ⁴⁾	25,8±0,19
	II	56,6±2,55	45,5±2,92 ^{1) 4)}	51,6±2,46 ^{2) 3) 4)}	

Примечание. ¹⁾ - различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ²⁾ – различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 3-ей групп статистически достоверны; ³⁾ - различия аналогичных показателей у больных 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны; ⁴⁾ – различия аналогичных показателей у больных и здоровых статистически достоверны.

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.

Тенденция к увеличению частоты утолщения/фиброза митрального клапана в 1-ой группе обусловлена повреждающим воздействием регургитирующего потока крови и развитием заместительного склероза (табл. 4.9).

Таблица 4.9

Частота некоторых параметров ЭхоКГ у больных ГКМП

до лечения и через 6 месяцев

Параметры ЭхоКГ	Этапы лечения	Группы больных		
		1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
Утолщение /фиброз митрального клапана	I	8(24,2%)	7(24,1%)	7(23,3%)
	II	9(27,3%)	7(24,1%)	7(23,3%)

Продолж.табл.4.9

Систолическое движение передней створки митрального клапана кпереди	I	17(51,5%)	17(58,6%)	16(53,3%)
	II	18(54,5%)	13(44,8%) ¹⁾	16(53,3%) ³⁾
Митральная регургитация	I	19(57,6%)	20(68,9%)	18(60,0%)
	II	21(63,6%)	16(55,2%) ¹⁾	19(63,3%) ³⁾
Среднесистолическое прикрытие аортального клапана	I	6(18,2%)	5(17,2%)	6(20,0%)
	II	7(21,2%)	4(13,8%) ¹⁾	6(20,0%) ³⁾
Дилатация ЛП	I	25(75,8%)	24(82,8%)	24(80,0%)
	II	26(78,8%)	19(65,5%) ¹⁾	22(73,3%) ^{2) 3)}
Гипертрофия МЖП	I	33(100%)	29(100%)	30(100%)
	II	33(100%)	21(72,4%) ¹⁾	30(100%)
Гипертрофия ЗСЛЖ	I	32(96,9%)	28(96,6%)	29(96,7%)
	II	33(100%)	27(93,1%) ¹⁾	30(100%) ³⁾
Дилатация ЛЖ	I	1(3,0%)	1(3,4%)	1(3,3%)
	II	2(6,1%)	1(3,4%) ¹⁾	1(3,3%)
Диастолическая дисфункция	I	25(75,8%)	23(79,3%)	22(73,3%)
	II	24(72,7%)	19(65,5%) ¹⁾	21(70,0%) ³⁾
Систолическая дисфункция	I	4(12,1%)	3(10,3%)	4(13,3%)
	II	5(15,2%)	3(10,3%) ¹⁾	4(13,3%)

Примечание. ¹⁾ - различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ²⁾ – различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 3-ей групп статистически достоверны; ³⁾ - различия аналогичных показателей у больных 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны.

Этот факт подтверждается тенденцией к увеличению переднесистолического движения передней створки митрального клапана и возросшей частотой митральной регургитации в этой же группе. При этом значительно увеличилась не только глубина регургитации в полость левого предсердия, но и площадь регургитирующего потока. Следствием прогрессирования обструктивных процессов является и увеличение размеров левого предсердия, создающая с одной стороны гемодинамические условия для пристеночного тромбообразования и существенного повышения риска системных тромбоэмболий, а с другой – является дополнительным

механизмом, приводящим к склерозированию проводящей системы и дисфункции синусового узла, а также запуску/поддержанию ризанти-механизма, лежащим в основе нарушений сердечного ритма [125; 189; 197].

Подтверждением изложенного ранее является прогрессирующее утолщение ЗСЛЖ, тенденция к расширению левого желудочка и появление систолической дисфункции и ее «наслоение» на изначально имеющиеся диастолические нарушения. Напротив, у больных 3-ей группы митральная регургитация имела только тенденцию к увеличению, в меньшей степени выражена и дилатация левого предсердия, при неизменной частоте гипертрофии ЗСЛЖ, тенденции к уменьшению диастолических нарушений и отсутствии динамики систолической дисфункции.

Динамика структурно-функционального состояния сердца у представителей 2-ой группы проявлялась снижением частоты переднесистолического движения передней створки митрального клапана, митральной регургитации, дилатации левого предсердия, гипертрофии МЖП и ЗСЛЖ, диастолических нарушений при неизменной частоте систолической дисфункции.

В процессе наблюдения не отмечено статистически значимых различий липидограммы крови в группах наблюдения до и после лечения (табл. 4.10). Имела место только тенденция снижения ОХ во всех группах больных.

Таблица 4.10

Липидограмма крови у больных ГКМП до лечения и через 6 месяцев, а также у здоровых ($M \pm m$)

Параметры липидограммы	Этапы лечения	Группы больных			Здоровые (n=30)
		1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)	
ОХ (ммоль/л)	I	5,1±0,04*	5,2±0,02*	5,0±0,02*	4,5±0,03
	II	5,3±0,03*	5,2±0,05	5,1±0,08	
ТГ (ммоль/л)	I	0,9±0,02	0,8±0,04	0,9±0,03	0,9±0,02
	II	0,9±0,03	0,8±0,07	0,9±0,01	
ХС ЛПВП (ммоль/л)	I	1,6±0,04	1,6±0,06	1,5±0,03*	1,8±0,01
	II	1,6±0,02	1,6±0,02	1,5±0,05*	

ХС ЛПНП (ммоль/л)	I	1,7±0,06	1,8±0,09	1,6±0,05	1,5±0,03
	II	1,7±0,04	1,8±0,08	1,7±0,06	
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	I	0,3±0,04	0,3±0,03	0,3±0,04	0,2±0,02
	II	0,3±0,05	0,3±0,02	0,3±0,03	

Примечание. * - различия аналогичных показателей у больных и здоровых статистически достоверны.

Важным лабораторным показателем является вязкостные нарушения и изменения агрегационных свойств клеточных элементов крови – процессов лежащих в основе синдрома тромбофилии, наличие которой в условиях интракардиальных нарушений гемодинамики и локального интрааурикулярного стаза крови, дилатации левого предсердия и его ушка, а также нарушений ритма, в первую очередь ФП, делает эту проблему важной с позиции высокого риска тромботических осложнений [59]. Исходя из результатов, представленных в таблице 4.11, можно заключить, что 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.

Таблица 4.11

**Показатели вязкости, свертывания и реологии крови
у больных ГКМП до лечения и через 6 месяцев, а также у здоровых**

Показатели	Этапы лечения	Группы больных			Здоровые (n=30)
		1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)	
Вязкость крови (у. е. вязкости)	I	18,8±0,06*	19,0±0,07*	18,7±0,09*	16,3±0,10
	II	19,0±0,08*	19,1±0,12*	18,8±0,11*	
Адгезия тромбоцитов (%)	I	22,2±1,51	22,5±1,13	21,9±1,10	21,2±1,12
	II	22,1±1,40	22,5±1,28	22,1±1,60	
Агрегация эритроцитов (%)	I	7,9±0,12	8,0±0,18	8,1±0,09	8,2±0,14
	II	8,0±0,32	8,1±0,21	8,2±0,11	

Продолж. табл. 4.11

Агрегация тромбоцитов (%)	I	56,7±1,21	54,9±1,29	55,8±1,55	53,7±0,13
	II	56,4±1,11	55,4±1,40	55,9±1,51	
МНО (М±m, у.е.)	I	1,2±0,02	1,2±0,03	1,2±0,05	1,3±0,04
	II	1,2±0,06	1,2±0,05	1,2±0,02	
Фибриноген (М±m, г/л)	I	7,3±0,08*	7,4±0,05*	7,5±0,04*	5,9±0,07
	II	7,4±0,07*	7,5±0,04*	7,6±0,03*	

Примечание. * - различия аналогичных показателей у больных и здоровых статистически достоверны.

Коагуляционно-агрегационные и вязкостные нарушения усугубляются лабораторными признаками повреждения сосудистого эндотелия и тромбоза [150], которые не имели статистически достоверных различий ни в одной из групп наблюдения (табл. 4.12).

Таблица 4.12

Показатели функции сосудистого эндотелия у больных ГКМП до лечения и через 6 месяцев, а также у здоровых

Показатели	Этапы лечения	Группы больных			Здоровые (n=30)
		1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)	
Эндотелин 1, пг/мл	I	7,4±0,07*	7,5±0,09*	7,3±0,08*	4,1±0,07
	II	7,7±0,06*	7,6±0,05*	7,4±0,10*	
Тромбоксан А2, нг/мл	I	7,3±1,12	7,4±1,18	7,1±1,22	7,2±1,15
	II	7,2±1,24	7,3±0,98	7,2±1,46	
Оксид азота, мкмоль/л	I	2,8±0,04*	2,7±0,06*	2,9±0,04*	5,7±0,06
	II	2,9±0,06*	2,9±0,10*	3,0±0,09*	

Примечание. * - различия аналогичных показателей у больных и здоровых статистически достоверны.

Динамика сывороточной концентрации NT-proBNP является отражением тяжести и скорости формирования и последующего прогрессирования ХСН (рис. 4.1).

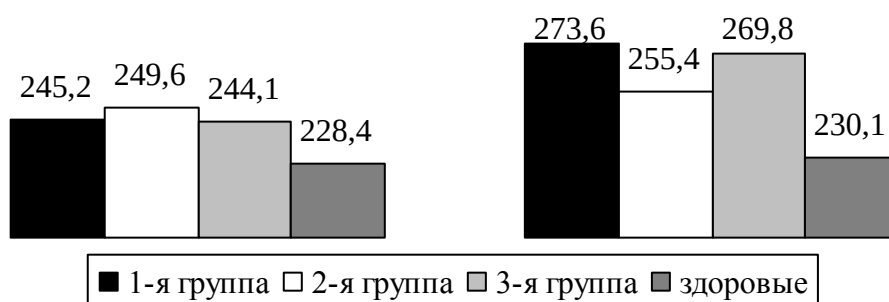


Рисунок 4.1. Сывороточная концентрация NT-proBNP у больных ГКМП до лечения и через 6 месяцев, а также у здоровых, pg/ml.

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. Полученные данные могут свидетельствовать о продолжающемся процессе ремоделирования миокарда и о присоединении к диастолическим нарушениям систолических, что косвенно подтверждается результатами ультразвукового исследования сердца. Полученные результаты можно трактовать в качестве маркера формирования и прогрессирования ХСН с неблагоприятным течением.

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 (табл. 4.13).

При этом существенного изменения MMP-1 не наблюдалось. Активация TIMP-1 может свидетельствовать об активности синтетических и гипертрофических процессов миокардиального ремоделирования, то есть отражает тяжесть и скорость прогрессирования гипертрофических процессов на фоне лекарственной терапии. У представителей 2-ой группы регрессирование TIMP-1 и компенсаторное тенденционное возрастание

ММР-1 может трактоваться как процесс торможения/приостановки и даже частичной регрессии гипертрофии.

Таблица 4.13

Сывороточная концентрация маркеров синтеза и деградации экстрацеллюлярного матрикса вещества соединительной ткани у больных ГКМП до лечения и через 6 месяцев, а также у здоровых, $M \pm m$, pg/ml

Группы больных	Этапы лечения	Маркеры синтеза/деградации экстрацеллюлярного матрикса вещества соединительной ткани	
		TIMP-1	ММР-1
1-я группа	I	133,9 $\pm$ 2,45*	45,6 $\pm$ 2,03*
	II	139,8 $\pm$ 1,50*	44,6 $\pm$ 2,70*
2-я группа	I	130,2 $\pm$ 3,46*	42,1 $\pm$ 3,92*
	II	115,7 $\pm$ 1,41*)**	45,9 $\pm$ 3,46*
3-я группа	I	133,5 $\pm$ 3,10*	43,3 $\pm$ 2,45*
	II	130,2 $\pm$ 1,08*	43,8 $\pm$ 2,80*
здоровые		60,7 $\pm$ 2,05	52,2 $\pm$ 2,11

Примечание. * - различия аналогичных показателей у больных и здоровых статистически достоверны; ** - различия между аналогичными показателями до и после лечения статистически достоверны.

Использование лекарственного, малоинвазивного и электрофизиологического методов лечения обструктивной ГКМП способствовало разной степени регрессии синдромов миокардиальной ишемии, аритмии и ХСН. Максимальный позитивный эффект относительно влияния на три ведущих синдрома при обструктивной ГКМП получено при использовании алкогольной абляции, что проявлялось в виде уменьшения клинических и ЭКГ-признаков ишемии, частоты наджелудочковой экстрасистолы и желудочковых нарушений ритма высоких градаций, увеличении толерантности к физической нагрузке, торможении прогрессирования систоло-диастолических нарушений ЛЖ, размеров левого предсердия, тяжести гипертрофии, уменьшении градиента давления, тяжести митральной регургитации, маркеров сердечной недостаточности и активности миокардиального ремоделирования.

РАЗДЕЛ 5

СРАВНИТЕЛЬНАЯ 6-ТИ МЕСЯЧНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕЗУЛЬТАТЫ 5-ТИ ЛЕТНЕГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОБСТРУКТИВНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО, ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

5.1. Сравнительная 6-ти месячная эффективность под влиянием медикаментозного, электрофизиологического и хирургического методов лечения

В анализе сравнения трех методов лечения больных обструктивной ГКМП мы использовали несколько классических подходов. Для достижения поставленной цели были проанализированы несколько показателей. Среди них, частота госпитализаций по причине декомпенсации ХСН (табл. 5.1). 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 [37; 46; 152]. 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%.

Таблица 5.1

**Влияние разных режимов лечения на частоту госпитализаций
на протяжении 6-ти месяцев наблюдения**

Причины госпитализации	Группы больных		
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
Частота госпитализаций на протяжении 6 месяцев по причине декомпенсации ХСН	1(3,0%)	-	-
Частота госпитализаций на протяжении 6 месяцев по причине:			
-пароксизмальной ФП	6(18,2%)	3(10,3%)	4(13,3%)
-желудочковой тахикардии	2(6,1%)	-	1(3,3%)
-желудочковой экстрасистолии	3(9,1%)	2(6,9%)	2(6,7%)
-фибрилляции желудочков	1(3,0%)	-	-
Частота госпитализаций на протяжении 6 месяцев по причине синкопальных состояний	2(6,1%)	1(3,4%)	1(3,3%)
ТЭЛА / инфаркт легких	1(3,0%)	-	1(3,3%)
Кардиоэмболический инсульт / ТИА	1(3,0%)	-	-
Инфаркт почки	-	-	1(3,3%)
Негоспитальная пневмония	-	1(3,4%)	-
Обострение/декомпенсация сопутствующей патологии	-	1(3,4%)	-
Всего	17(51,5%)	8(27,6%)	10(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 прямо коррелировала с тяжестью митральной регургитации (табл. 5.2).

Таблица 5.2

**Зависимость эффективности 6-ти месячного лечения
от исходных параметров некоторых показателей (r)**

Параметры	Группы больных		
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
Возраст	-0,49*	-0,54*	-0,33
Пол	-0,33*	-0,66*	-0,50*
Длительность ГКМП	-0,41*	-0,49*	-0,30*
Стадия ХСН	-0,74*	-0,62*	-0,62*
Наличие сопутствующей патологии	+0,09	+0,12	+0,05
Появление ФП	+0,18	+0,06	+0,02
Наличие желудочковых нарушений ритма	-0,33*	-0,27	+0,11
Концентрация в крови NT-proBNP	-0,51*	-0,24	+0,20
Тяжесть митральной регургитации	+0,31*	+0,39*	+0,41*
КДО	-0,38*	-0,32*	-0,28*
ФВ	+0,18	+0,21	+0,10
Градиент давления в выносящем тракте левого желудочка	-0,29*	-0,23*	-0,26*

Примечание. *- статистически значимый показатель.

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 прямую зависимость от тяжести митральной регургитации. Эффективность имплантации ЭКС находилась в обратной зависимости от пола, длительности ГКМП, стадии ХСН, КДО, градиента давления и прямо

зависела от тяжести митральной регургитации.

Для совокупной оценки влияния трех режимов лечения по результатам 6-ти месячного наблюдения, был проведен синдромный анализ (табл. 5.3)

Таблица 5.3

Влияние разных режимов лечения на частоту кардиальных синдромов по результатам 6-ти месячного наблюдения

Синдромы	Этапы лечения	Группы больных		
		1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
Частота кардиоишемического синдрома	I	18(54,5%)	17(58,6%)	17(56,7%)
	II	12(36,4%) ³⁾	4(13,7%) ^{1) 3)}	10(33,3%) ^{2) 3)}
Частота аритмического синдрома	I	15(45,5%)	13(44,8%)	14(46,7%)
	II	10(30,3%) ³⁾	4(13,7%) ^{1) 3)}	8(26,7%) ^{2) 3)}
Частота синдрома ХСН	I	17(51,5%)	17(58,6%)	16(53,3%)
	II	13(39,4%) ³⁾	5(17,2%) ^{1) 3)}	11(36,7%) ^{2) 3)}
Частота тромбоэмболического синдрома	I	-	-	-
	II	-	-	-

Примечание. ¹⁾ - различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ²⁾ – различия аналогичных показателей у больных 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны; ³⁾ – различия аналогичных показателей на I и II этапах лечения статистически достоверны.

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.

Согласно разработанным нами критериям оценивания (раздел 2.2.5), мы провели сравнительный анализ его эффективности через полгода

наблюдения (табл. 5.4).

Таблица 5.4

Эффективность лечения через 6 месяцев наблюдения

Критерии эффективности	Группы больных		
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
Ухудшение	4(12,1%)	2(6,9%) ¹⁾	3(10,0%)
Без перемен	19(57,6%)	6(20,7%) ¹⁾	14(46,7%) ^{2) 3)}
Незначительное улучшение	8(24,2%)	15(51,7%) ¹⁾	9(30,0%) ³⁾
Значительное улучшение	2(6,1%)	6(20,7%) ¹⁾	4(13,3%) ^{2) 3)}

Примечание. ¹⁾ - различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ²⁾ – различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 3-ей групп статистически достоверны; ³⁾ - различия аналогичных показателей у больных 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны.

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 вариабельность 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.

Таким образом, алкогольная абляция как один из малоинвазивных методов лечения ГКМП позволяет не только существенно снизить частоту «кардиальных госпитализаций», но и уменьшить клинические проявления ишемического и аритмического синдромов и проявления ХСН при 6-ти месячном наблюдении.

5.2. Отдаленные результаты наблюдения под влиянием медикаментозного, электрофизиологического и хирургического методов лечения

Несмотря на то, что в ведущих кардиохирургических клиниках мира предпочтение отдают именно хирургическим методам лечения обструктивной ГКМП, имеются многочисленные сообщения и о том, что при использовании двухкамерной ЭКС, не удалось установить существенное влияние такого лечения на частоту внезапной смерти и «аритмический» прогноз в отдаленном периоде наблюдения [18; 20; 35; 112]. Кроме того, исследования последних лет показали, что имплантация двухкамерных ЭКС усугубляет диастолические нарушения в отдаленном периоде наблюдения [67], в частности релаксационные показатели и повышает конечнодиастолическое давление в левом желудочке, что в свою очередь ускоряет процессы патологического ремоделирования миокарда и приближает этап формирования систоло-диастолической клинически значимой ХСН [120; 128; 208].

Чрескожная катетерная алкогольная абляция МЖП рассматривается как довольно перспективный метод лечения данной категории больных, тем более при рефрактерности к медикаментозному лечению [9; 17; 131]. Вместе с тем считается, что такой метод позволяет частично улучшить диастолическую функцию и нормализовать сокращение МЖП [9]. К настоящему времени не доказано позитивное влияние транскатетерной абляции на прогноз, хотя во многих клиниках мира она считается «золотым стандартом» лечения такой категории больных. Механизм снижения градиента систолического давления на выходном тракте ЛЖ после транскатетерной алкогольной абляции септальных ветвей заключается не только в возникновении искусственного инфаркта миокарда, а, в основном, в возникновении блокады правой ножки пучка Гиса и, как результат, в нормализации последовательности проведения возбуждения по проводящей

системе сердца [164]. Транскатетерная алкогольная абляция септальных ветвей у пациентов с обструктивной формой ГКМП позволила снизить градиент систолического давления на выходном тракте левого желудочка с $96,1 \pm 4,3$ до $30,5 \pm 4,4$ мм рт. ст., недостаточность митрального клапана – в среднем с ++ до (+) – +; у большинства больных отмечено уменьшение проявлений ХСН на 1 ФК NYHA на протяжении $1,7 \pm 0,4$ года [62]. По данным репрезентативных исследований, 5-летняя выживаемость больных ГКМП составляет 82-98%, а 10-летняя – 64-89% [194]. Ежегодная летальность взрослых составляет 2-4%. По данным кардиохирургических клиник 5-летняя выживаемость оперированных больных составляет 93% при операционной летальности 1,6%, а 10-летняя – 71-88%, включая 11% операционной летальности [45; 65; 111; 189].

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% (рис. 5.1).

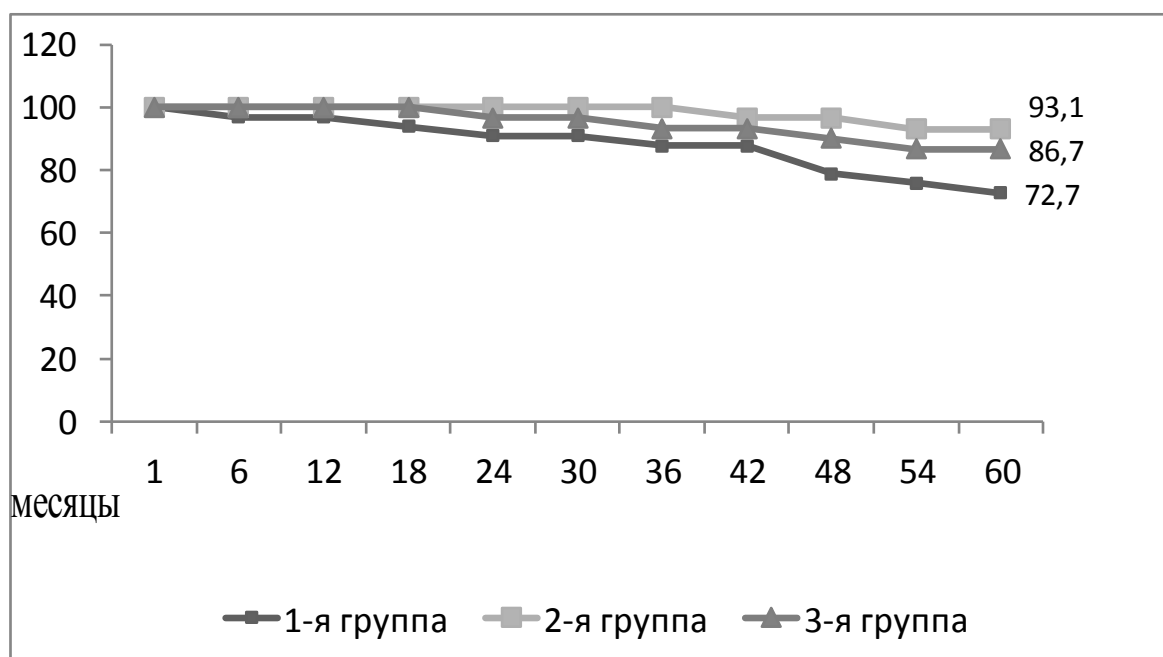


Рисунок 5.1. Кардиальная 5-ти летняя выживаемость больных ГКМП.

Вместе с тем, имеющие в литературе показатели летальности преимущественно относятся к случаям необструктивной ГКМП на фоне медикаментозной терапии, и составляет около 4% [159; 178; 197]. Как

показали результаты четырехлетних наблюдений, летальность оперированных больных составила 6% [139].

При анализе кардиальных причин смерти в отдаленный период наблюдения преобладающими явились внезапная аритмическая смерть (15,2, 3,4 и 10,0% соответственно) (табл. 5.5). 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. Полученные данные подтверждают данные литературы, свидетельствующие о том, что имплантация ЭКС не является жизнеспасающим устройством в профилактике внезапной аритмической смерти, хотя по сравнению с медикаментозным лечением ЭКС и способствует снижению частоты ее возникновения [1; 19; 109; 199].

Таблица 5.5

Кардиальные причины смерти

Причины смерти	Группы больных		
	1-я (n=33)	2-я (n=29)	3-я (n=30)
Внезапная аритмическая смерть (фибрилляция желудочков)	5(15,2%)	1(3,4%) ¹⁾	3(10,0%) ^{2) 3)}
Гемодинамически неустойчивая желудочковая тахикардия	2(6,1%)	1(3,4%)	1(3,3%)
Субмассивная ТЭЛА	1(3,0%)	-	-
Развитие сердечной недостаточности («конечная стадия ГКМП»)	1(3,0%)	-	-
Всего	9(27,3%)	2(6,9%)	4(13,3%)

Примечание. ¹⁾ - различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ²⁾ – различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 3-ей групп статистически достоверны; ³⁾ - различия аналогичных показателей у больных 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны.

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). Вместе с тем, во 2-ой и 3-ей группах наблюдения отмечалось отсутствие случаев тромботических причин смерти и «конечной стадии» ГКМП в виде прогрессирующей ХСН [46].

В последующих таблицах будут представлены результаты влияния трех методов лечения исходя из количества выживших пациентов через 5 лет наблюдения. 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 (табл. 5.6).

Таблица 5.6

Прогностические потенциальные маркеры внезапной аритмической смерти у выживших пациентов

Маркеры	Группы больных		
	1-я (n=24)	2-я (n=27)	3-я (n=26)
Успешная реанимация после желудочковой фибрилляции или гемодинамически нестабильной желудочковой тахикардии	4(16,7%)	1(3,7%) ¹⁾	3(11,5%)
Спонтанная неустойчивая желудочковая тахикардия (по данным холтеровского мониторирования)	5(20,8%)	2(7,4%) ¹⁾	3(11,5%)
Появление синкопов	3(12,5%)	-	1(3,8%)
Гипертрофия левого желудочка 30 мм и более	3(12,2%)	-	2(7,7%)

Примечания:

1. В таблице представлен процент к общему числу выживших больных через 5 лет наблюдения;
2. ¹⁾ - различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны.

Нарушения ритма сердца являются наиболее частыми причинами внезапной смерти при обструктивной ГКМП [32]. При этом отмечается их бессимптомность у 25-30% случаев, что наблюдается при пароксизмальной желудочковой тахикардии и ФП [21; 23]. Диагностика их возможна лишь при проведении нескольких, иногда последовательных кардиомониторирований. Спектр аритмий сердца разнообразен: экстрасистолия, наджелудочковые и желудочковые тахикардии, брадиаритмия, ФП и желудочков, блокада передней и левой ножки пучка Гиса [81]. Причинами аритмий считают морфологическую дезорганизацию миофибрилл, наличие дополнительных проводящих путей, а триггером триггером является ишемия миокарда как проявление «микрососудистой стенокардии» при неизмененных крупных ветвях коронарных сосудов [201].

Среди патофизиологических механизмов внезапной аритмической смерти обсуждаются: первичная электрическая нестабильность миокарда желудочков; брадиаритмии в результате дисфункции синусового узла и блокад сердца; острые нарушения гемодинамики [73]. Вместе с тем, основной причиной внезапной смерти больных ГКМП в настоящее время считается первичная электрическая нестабильность сердца – фибрилляция желудочков [207]. Об этом свидетельствуют следующие факты: случаи регистрации фибрилляции желудочков в момент внезапной остановки кровообращения у больных без признаков сердечной недостаточности; подверженность внезапной смерти больных с потенциально фатальными желудочковыми аритмиями, прежде всего нестойкой желудочковой тахикардией, обнаруживаемой при кардиомониторировании.

Таким образом, риск внезапной аритмической смерти был максимальным при использовании медикаментозных средств и минимальным у лиц, которым выполняли алкогольную абляцию. Пациенты с имплантированным двухкамерным ЭКС занимали промежуточную позицию.

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.

Из клинически и прогностически значимых осложнений ГКМП следует отметить пароксизмальную и постоянную ФП и синкопальные состояния (табл. 5.7).

Таблица 5.7

Частота развития кардиоваскулярных осложнений ГКМП

Осложнения	Группы больных		
	1-я (n=24)	2-я (n=27)	3-я (n=26)
Пароксизмальная ФП	3(12,5%)	1(3,7%)	2(7,7%)
Постоянная ФП	6(25,0%)	4(14,8%) ¹⁾	2(7,7%) ²⁾
Трансформация ХСН в NYHA ФК III-IV	2(8,3%)	-	1(3,8%)
ХСН «конечной стадии»	2(8,3%)	-	2(7,7%)
Тромбоэмболический синдром	-	1(3,7%)	1(3,8%)
Эндокардит	-	-	1(3,8%)
Синкопы	3(12,5%)	1(3,7%)	3(11,5%)

Примечания:

1. В таблице представлен процент к общему числу выживших больных через 5 лет наблюдения;
2. ¹⁾ - различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ²⁾ – различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 3-ей групп статистически достоверны.

Для большинства больных с повышенным риском внезапной аритмической смерти при условии доказанной неэффективности медикаментозного лечения (главным образом амиодарона и БАБ), имплантации двухкамерного ЭКС и спиртовой абляции, показана

имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

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 (табл. 5.8).

Таблица 5.8

Влияние разных режимов лечения на маркеры неблагоприятного прогноза синдрома ХСН

Маркеры неблагоприятного прогноза	Группы больных		
	1-я (n=24)	2-я (n=27)	3-я (n=26)
Продольные размеры левого предсердия более 5 см	5(20,8%)	5(18,5%)	1(3,8%) ^{2) 3)}
Выраженная митральная регургитация	8(33,3%)	8(29,6%)	9(34,6%)
Фракция выброса левого желудочка менее 45%	3(12,5%)	-	2(7,7%)
Увеличение концентрации NT-proBNP более 280 pg/ml	9(37,5%)	4(14,8%) ¹⁾	6(23,1%) ²⁾
Увеличение концентрации TIMP-1 более 130,0 pg/ml	7(29,2%)	4(14,8%) ¹⁾	5(19,2%)

Примечания:

1. В таблице представлен процент к общему числу выживших больных через 5 лет наблюдения;
2. ¹⁾ - различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ²⁾ – различия аналогичных показателей у больных 1-ой и 3-ей групп статистически достоверны; ³⁾ - различия аналогичных показателей у больных 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны.

По нашему мнению, это происходило за счет гармонизации процессов последовательного возбуждения и сокращения предсердий и желудочков, достигаемое именно при двухкамерной стимуляции.

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 ЛЖ.

Относительно влияния разных режимов лечения на параметры кардиоишемического синдрома, можно отметить, что он имел, по-видимому, второстепенное значение. Во-первых, потому, что у пациентов на этапе включения в исследование посредством коронароангиографии был исключен гемодинамически значимый атеросклероз венечных артерий. Во-вторых, потому, что ангинозный синдром практически всегда имел «микрососудистое» происхождение. На что косвенно указывают и такие симптомы, как отсутствие эффекта нитратов и изменения сегмента ST.

Таблица 5.9

Влияние разных режимов лечения на маркеры неблагоприятного прогноза кардиоишемического синдрома

Маркеры неблагоприятного прогноза	Группы больных		
	1-я (n=24)	2-я (n=27)	3-я (n=26)
Увеличение суточного количества и длительности эпизодов ишемии миокарда	2(8,3%)	-	-
Отсутствие эффекта от нитратов	3(12,5%)	-	2(7,7%)
Диагностически значимая «новая» депрессия сегмента ST	1(4,2%)	-	-
Появление «новых» патологических зубцов Q (QS) на ЭКГ	1(4,2%)	-	1(3,8%)

Примечание. В таблице представлен процент к общему числу выживших больных через 5 лет наблюдения.

Вместе с тем, при анализе частоты маркеров неблагоприятного прогноза тромботического/тромбоэмболического синдрома оказалось, что у пациентов имеет место не только высокая их частота, но и комбинация нескольких из них одновременно, что на ряду с нарушениями сердечного

ритма (главным образом ФП), дилатацией левого предсердий, митральной регургитацией и выраженной обструкцией, делают именно эти показатели весьма важными. По всей вероятности, именно отсутствие значимого атероматозного процесса в коронарных сосудах является одним из объяснений отсутствия у данной категории больных инфаркта миокарда. С иной стороны, отсутствие значимых различий между группами наблюдения, по-видимому, свидетельствует о невозможности коррекции установленных маркеров тромботических маркеров посредством применяемых способов лечения самой ГКМП (табл. 5.10). Мы считаем, что с учетом столь высокого риска, показана разработка новых направлений коррекции маркеров риска тромботического синдрома как первичной профилактики локальных и системных тромбозов.

Таблица 5.10

Влияние разных режимов лечения на маркеры неблагоприятного прогноза тромбоэмболического синдрома

Маркеры неблагоприятного прогноза	Группы больных		
	1-я (n=24)	2-я (n=27)	3-я (n=26)
Повышение сывороточного содержания эндотелина1 более 4,0 пг/мл	3(12,5%)	3(11,1%)	3(11,5%)
Увеличение вязкости крови более 16 у.е.	5(20,8%)	5(18,5%)	6(23,1%)
Гиперфибриногенемия более 6,0 г/л	4(16,7%)	3(11,1%)	4(15,4%)

Примечание. В таблице представлен процент к общему числу выживших больных через 5 лет наблюдения.

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.

Отдаленные результаты лечения показали статистически значимый прирост кардиальной выживаемости у больных после алкогольной абляции (93,1%) и снижение смертности (с группами сравнения – на 20,4% и 6,4% соответственно). Применение метода алкогольной абляции МЖП позволило существенно снизить риск внезапной аритмической смерти, прогрессирования ХСН и кардиоишемического синдрома, а также риска возникновения тромботических/тромбоэмболических событий.

РАЗДЕЛ 6

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, САМООЦЕНКА И

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ/ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ

ОБСТРУКТИВНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

НА ФОНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО,

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДОВ

ЛЕЧЕНИЯ

В таблице 6.1 представлены показатели качества жизни, которые были проанализированы посредством анкетирования пациентов обструктивной ГКМП в конце периода наблюдения.

Таблица 6.1

**Показатели качества жизни в зависимости от проводимого лечения
через год наблюдения шкала (SF-36)**

Шкалы	Группы больных			Здоровые
	1-я	2-я	3-я	
ПРФФ	73,1±2,60 ⁴⁾	80,0±1,68 ^{1) 4)}	75,0±1,20 ^{2) 3) 4)}	90,0±2,50
ПФФ	71,2±2,23 ⁴⁾	79,9±2,18 ^{1) 4)}	73,4±2,24 ^{3) 4)}	81,5±2,27
ПБ	60,6±1,67 ⁴⁾	45,7±1,20 ^{1) 4)}	52,0±1,11 ^{4) 4)}	31,3±1,18
ПОЗ	64,0±2,83 ⁴⁾	70,1±1,39 ^{1) 4)}	67,2±2,43 ^{2) 4)}	80,2±2,12
ПЖ	41,8±2,34 ⁴⁾	49,2±2,98 ^{1) 4)}	44,9±1,12 ^{3) 4)}	72,4±2,50
ПСФ	73,4±1,92 ⁴⁾	79,8±1,71 ¹⁾	75,9±1,15 ^{2) 4)}	80,5±1,33
ПРЭФ	63,1±1,34 ⁴⁾	69,3±1,10 ^{1) 4)}	66,4±1,52 ^{3) 4)}	78,1±1,15
ППЗ	71,8±1,54 ⁴⁾	74,3±1,96 ⁴⁾	72,0±1,34 ⁴⁾	82,5±1,17

Примечания: 1. Аббревиатуры: показатели качества жизни: ПРФФ – показатель ролевого физического функционирования; ПФФ – показатель физического функционирования; ПБ – показатель боли; ПОЗ – показатель общего здоровья; ПЖ – показатель жизнеспособности; ПСФ – показатель социального функционирования; ПРЭФ – показатель ролевого эмоционального функционирования; ППЗ – показатель психологического здоровья; 2. ¹⁾ - различия между аналогичными показателями у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ²⁾ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 3-ей группах статистически достоверны; ³⁾ – различия между аналогичными показателями в 2-ой и 3-ей группах статистически достоверны; ⁴⁾ – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

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 сравнивалась 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. Эти данные представлены на рисунке 6.1.

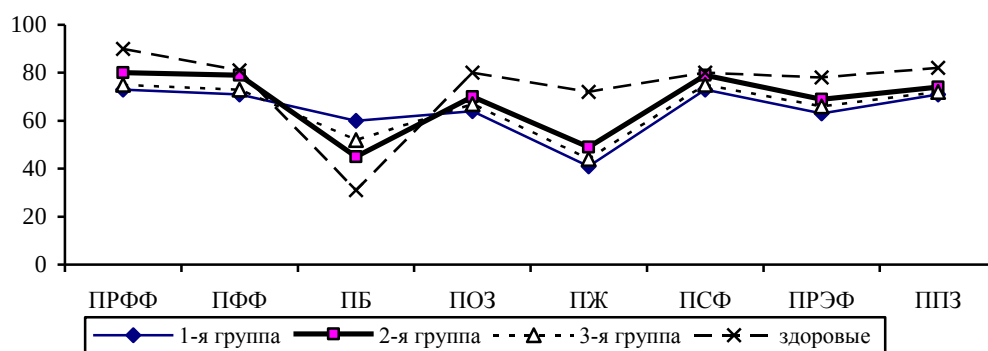


Рисунок 6.1. Показатели качества жизни у больных обструктивной ГКМП через 5 лет наблюдения в зависимости от способа лечения и у здоровых (шкала SF-36).

Учитывая тот факт, что русскоязычный опросник SF-36 является общим, отражающим большое число параметров качества жизни, мы сочли целесообразным оценить субъективные параметры при помощи опросника САН (самочувствие, активность, настроение) (табл. 6.2).

Таблица 6.2

Частота (%) /выраженность (баллы) некоторых параметров самооценки у больных с обструктивной ГКМП и у здоровых (опросник САН)

Параметры самооценки	%	Группы больных			Здоровые (n=30)
		1-я (n=24)	2-я (n=27)	3-я (n=26)	
Самочувствие	%	66,7±1,6 ⁴⁾	74,1±1,2 ^{1) 4)}	69,2±1,8 ^{2) 3) 4)}	83,3±1,4
	баллы	3,5 ⁴⁾	4,2 ^{1) 4)}	3,8 ^{2) 3) 4)}	5,6
Активность	%	58,3±1,8 ⁴⁾	70,4±1,0 ^{1) 4)}	65,4±1,9 ^{2) 3) 4)}	±1,7
	баллы	3,2	4,4 ^{1) 4)}	3,9 ^{2) 3) 4)}	5,8
Настроение	%	50,0±1,3 ⁴⁾	66,7±1,7 ^{1) 4)}	57,7±1,4 ^{2) 4)}	±1,4
	баллы	3,3 ⁴⁾	4,6 ^{1) 4)}	3,7 ^{2) 4)}	6,2

Примечание. ¹⁾ - различия между аналогичными показателями у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; ²⁾ – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 3-ей группах статистически достоверны; ³⁾ – различия между аналогичными показателями в 2-ой и 3-ей группах статистически достоверны; ⁴⁾ – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

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

(табл. 6.3).

Таблица 6.3

Побочные/нежелательные явления при 5-ти летнем наблюдении

Побочные/нежелательные явления	Группы больных		
	1-я (n=24)	2-я (n=27)	3-я (n=26)
Дисфункция щитовидной железы (амиодарон)	14(70,0%)	-	-
Головная боль (нитраты)	4(16,7%)	-	-
Запоры (антагонисты кальция)	5(20,8%)	-	-
Аллергические явления	2(8,3%)	-	-
Артериальная гипотензия	3(12,5%)	-	-
Реимплантация ЭКС	-	-	1(3,8%)
Замена блока питания	-	-	26(100%)
Перепрограммирование ЭКС	-	-	14(53,8%)
Синдром ЭКС	-	-	3(11,5%)
Полная АВ блокада	-	1(3,7%)	-
Обусловленные лекарственными препаратами или их сочетаниями при лечении сопутствующей/коморбидной патологии	4(16,7%)	5(18,5%)	4(15,4%)
Нежелательная комбинация лекарственных средств	2(8,3%)	-	-

У подавляющего числа больных была выполнена коррекция дозы противоаритмического препарата в соответствии с клинической ситуацией и, при необходимости, проведена медикаментозная коррекция функции щитовидной железы. Головная боль носила чаще транзиторный характер после приема нитратов или возобновления приема их после длительного перерыва. Возникновение запоров на фоне базисной терапии верапамилом/дилтиаземом корригировали немедикаментозными подходами. Артериальная гипотензия чаще наблюдалась во время подбора препаратов или их замены.

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.

Таким образом, алкогольная чрескатетерная абляция МЖП, как один из малоинвазивных методов лечения обструктивной ГКМП, является эффективным методом, позволяющим оказывать значимое влияние на объективные и субъективные параметры качества жизни.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

При выполнении исходной Эхо-КГ-исследования существенное увеличение ФВ обусловлены усилением сократимости гипертрофированного миокарда. Толщина МЖП при ГКМП часто превышала 15 мм. 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 исходных липидных параметров позволило выявить хотя и незначительное, но в отличие от группы контроля, все же статистически значимое повышение сывороточной концентрации ОХ на 0,6, 0,7 и 0,5 ммоль/л соответственно. Так же наблюдалась тенденция уменьшения уровня ХС ЛПВП. Анализ параметров вязкости, свертывания крови и состояния реологии крови, продемонстрировал статистически значимое превышение нормативных значений для таких показателей, как вязкость и фибриноген. Адгезивно-агрегационной состояние форменных элементов крови имело лишь незначительную тенденцию к повышению.

При изучении состояния функции сосудистого эндотелия оказалось статистически значимое превышение концентраций эндотелина 1 на фоне

существенного снижения секреции оксида азота. Концентрация тромбоксана А2 имела тенденцию к увеличению.

Сравнительный анализ концентрации NproBNp 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. Выявлено двукратное превышение уровня TIMP-1 при достаточно устойчивой тенденции снижения 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 электрокардиографических нарушений показала

снижение частоты наджелудочковой экстрасистолии во всех группах наблюдения, но при этом 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%. Во 2-ой группе, напротив, наблюдалась тенденция к снижению частоты данного показателя на 3,4%. 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. Динамика изменений сегмента ST и зубца Т по данным суточного кардиомониторирования показала тенденцию к снижению частоты горизонтальной депрессии сегмента в 1-ой и 3-ей группах при полной реверсии данного феномена у представителей 2-ой группы.

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 Т, 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. 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.

Отмечен прирост числа больных 1-ой группы с 1-м классом ФК ХСН 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.

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.

Тенденция к увеличению частоты утолщения/фиброза митрального клапана в 1-ой группе обусловлена повреждающим воздействием регургитирующего потока крови и развитием заместительного склероза. Динамика структурно-функционального состояния сердца у представителей 2-ой группы проявлялась снижением частоты переднесистолического движения передней створки митрального клапана, митральной регургитации, дилатации левого предсердия, гипертрофии МЖП и ЗСЛЖ, диастолических нарушений при неизменной частоте систолической дисфункции.

Можно полагать, что 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.

В анализе сравнения трех методов лечения больных обструктивной ГКМП мы использовали несколько классических подходов. Для достижения поставленной цели были проанализированы несколько показателей. Среди них, частота госпитализаций по причине декомпенсации ХСН. Как оказалось, если в 1-ой группе частота данного показателя составила 3,0%, то во 2-ой и 3-ей таких случаев не наблюдалось.

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 прямо 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 прямую зависимость от тяжести митральной регургитации. Эффективность имплантации ЭКС находилась в негативной зависимости от пола, длительности ГКМП, стадии ХСН, КДО, градиента давления и прямо 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.

Транскатетерная алкогольная абляция септальных ветвей у пациентов с обструктивной формой ГКМП позволила снизить градиент систолического давления на выходном тракте левого желудочка с $96,1 \pm 4,3$ до $30,5 \pm 4,4$ мм рт. ст., недостаточность митрального клапана – в среднем с ++ до (+) – +; у большинства больных отмечено уменьшение проявлений ХСН на 1 ФК NYHA на протяжении $1,7 \pm 0,4$ года.

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. Полученные данные подтверждают данные литературы, свидетельствующие о том, что имплантация ЭКС не является жизнеспасующим устройством в профилактике внезапной аритмической смерти, хотя по сравнению с медикаментозным лечением ЭКС и способствует снижению частоты ее возникновения.

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). Вместе с тем, во 2-ой и 3-ей группах наблюдения отмечалось отсутствие случаев тромботических причин смерти и «конечной стадии» ГКМП в виде прогрессирующей ХСН.

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.

Из клинически и прогностически значимых осложнений ГКМП следует отметить пароксизмальную и постоянную ФП и синкопальные состояния.

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 том 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.

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 сравнивалась 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 бальная 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 подавляющего числа больных была выполнена коррекция дозы противоаритмического препарата в соответствии с клинической ситуацией и, при необходимости, проведена медикаментозная коррекция функции щитовидной железы. Головная боль носила чаще транзиторный характер после приема нитратов или возобновления приема их после длительного перерыва. Возникновение запоров на фоне базисной терапии верапамилом/дилтиаземом корригировали немедикаментозными подходами. Артериальная гипотензия чаще наблюдалась во время подбора препаратов или их замены.

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 стенокардитическим, аритмическим, гипертрофическим, обструктивным, диастолическим, гиперсимпатикотоническим, гиперхолестеринемическим, гипервязкостным, эндотелиальным синдромами, активностью маркеров прогрессирования сердечной недостаточности и 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 гиподинамического 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.

3. Пациентам с выявленной гиперхолестеринемией, гиперфибриногенемией, повышенной вязкостью крови и нарушением эндотелиальной функции сосудов, показано проведение соответствующей первичной профилактики макро- и микротромбообразования с использованием статинов и антиагрегантов.

4. 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.

5. Модифицированная 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 надутом 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.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ГКМП	гипертрофическая кардиомиопатия
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
КДО	конечно-диастолический объем
КСО	конечно-систолический объем
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
МЖП	межжелудочковая перегородка
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
УО	ударный объем
ФК	функциональный класс
ФВ	фракция выброса
ФП	фибрилляция предсердий
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
А	максимальная скорость позднего диастолического наполнения
ΔS	степень систолического сокращения передне-заднего размера левого желудочка
Е	максимальная скорость раннего диастолического наполнения
М	среднее значение
m	ошибка среднего значения
NT-proBNP	предшественник мозгового натрийуретического пептида
TIMP-1	маркер миокардиального ремоделирования
Vcf	скорость циркулярного сокращения волокон миокарда
W	критерий Вилкоксона
p	достоверность статистического показателя
χ^2	критерий Хи-квадрат

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Авдеева Е. А. Возможности современных имплантируемых двухкамерных электрокардиостимуляторов в профилактике фибрилляции предсердий / Е. А. Авдеева, Т. П. Гизатулина // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. – №1. – С.158-162.
2. Агеев Ф. Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства / Ф. Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2010. – № 1(11). – С. 69-76.
3. Аксельрод А. С. Холтеровское мониторирование ЭКГ: возможности, трудности, ошибки / А. С. Аксельрод, П. Ш. Чомахидзе, А. Л. Сыркин. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 192 с.
4. Алехин М. Н. Современные подходы к эхокардиографической оценке систолической функции сердца / М. Н. Алехин, Б. А. Сидоренко // Кардиология. – 2007. – Т. 47, № 7. – С. 4-12.
5. Амосова Е. Н. Кардиомиопатия / Е. Н. Амосова // К.: "Книга плюс"– 1999. – 425 с.
6. Амосова К. М. Практикум з внутрішньої медицини / К. М. Амосова // К.: Український медичний вісник, 2010. – 416 с.
7. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: Методические рекомендации / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин и др. // М., 2002. – 50 с.
8. Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М. Ю. Антомонов. – К., 2006. – 558 с.
9. Ардашев А. В. Спиртовая септальная абляция и профилактика внезапной сердечной смерти у больных гипертрофической кардиомиопатией. Случай из клинической практики / А. В. Ардашев // Кардиология. - 2009. - Т. 49, № 6. - С. 72-79.
10. Аронов Д. М. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Д. М. Аронов, В. П. Зайцев // Кардиология. - 2002. - №5. - С. 92-95.

11. Барт Б. Я. Гипертрофическая кардиомиопатия в практике участкового терапевта и кардиолога / Б. Я. Барт, В. Ф. Бенееская // Терапевтический архив. – 2006. – № 1. – С. 35–41.
12. Беленков Ю. Н. Кардиология: Национальное руководство / Ю. Н. Беленков, Р. Г. Оганов // Москва. Изд.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - С.746-762.
13. Беленков Ю. Н. Функциональная диагностика сердечно–сосудистых заболеваний / Ю. Н. Беленков, С. К. Терновой // М.: ГЭОТАР-Медиа – 2007. – 512 с.
14. Беленков Ю. Н. Гипертрофическая кардиомиопатия / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, В. Ю. Каплунова // М.: ГЭОТАР-Медиа – 2011. – 392 с.
15. Белялов Ф. И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности / Ф. И. Белялов // РИО ИГМАПО. - Иркутск, 2012. - 283 с.
16. Богданов Д. В. Типы ремоделирования миокарда при гипертрофической кардиомиопатии / Д. В. Богданов // Российский кардиологический журнал. - 2015. - № 5 (121). - С. 71-75.
17. Бокерия Л. А. Хирургическая коррекция гипертрофической обструктивной кардиомиопатии у детей при помощи оригинального способа / Л. А. Бокерия, К. В. Борисов, А. Ф. Синев // Грудная и сердечно–сосуд. хир.– 2003.– № 2. – С. 22–28.
18. Бокерия Л. А. Результаты медикаментозного и хирургического лечения пациентов с семейными формами гипертрофической кардиомиопатии / Л. А. Бокерия, В. В. Козлов, Е. А. Алексеева // Бюллетень НЦССХ им.А.Н. Бакулева РАМН. – 2009. - №2. – С. 58-69.
19. Бокерия О. Л. Современное состояние проблемы однокамерной предсердной и двухкамерной электрокардиостимуляции у пациентов с синдромом слабости синусового узла / О. Л. Бокерия, А. В. Сергеев // Анналы аритмологии. - 2012. - №3. - С. 13-21.
20. Бокерия Л. А. Клинические рекомендации ВНОА по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств / Л. А. Бокерия, Р. Г. Оганов,

- А. Ш. Ревшвили // Новая редакция, 2013. - 219 с.
21. Бокерия Л. А. Механизмы фибрилляции предсердий: от идей и гипотез к эффективному пониманию проблемы / Л. А. Бокерия, Л. Д. Шенгелия// Анналы аритмологии. - 2014. - №1. - С. 4-14.
 22. Боровиков В. П. STATISTICA / В. П. Боровиков, И. П. Боровиков. – М.: Б.и., 1998. – 583с.
 23. Булгак А. Г. Влияние степени митральной регургитации на тромбообразование у больных ИБС с мерцательной аритмией / А. Г. Булгак // Новости лучевой диагностики. - 2001. - № 1. - С. 68-69.
 24. Ван Е. Ю. Систолическая и диастолическая функция левого желудочка у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / Е. Ю. Ван // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2013. - Вып. 98, № 2. - С. 28-34.
 25. Вилкенсхоф У. Справочник по эхокардиографии / У. Вилкенсхоф, И. Крук. – М.: Медицинская литература, 2007. – 223 с.
 26. Влияние физической нагрузки на диастолическую и систолическую функции левого желудочка у больных гипертрофической кардиомиопатией / П. Х. Джанашия, С. А. Николенко, В. А. Назаренко и др. // Кардиология. – 2006. – Т. 14, № 10.– С. 15–18.
 27. Габрусенко С. А. Современные подходы к лечению больных гипертрофической кардиомиопатией / С. А. Габрусенко // Лечащий врач. – 2004. – №2. – С.32–37.
 28. Габрусенко С. А. Гипертрофическая кардиомиопатия: современное состояние проблемы / С. А. Габрусенко // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – Т.1.– С.46–52.
 29. Гипертрофическая кардиомиопатия, особенности течения при длительном наблюдении / Ю. Н. Беленков, А. А. Фомин, Е. В. Привалова, В. Ю. Катуква // Тер. архив. - 2008. - №8. С. 18-25.
 30. Гипертрофическая кардиомиопатия: где мы сегодня в понимании проблем патофизиологии, диагностики и лечения? / Г. В. Кнышов, В. П.

- Залевский, М. Ф. Зиньковский и др. // Сучасні медичні технології. - 2013. Вип. 1. - С. 20-28.
31. Генетика гипертрофической кардиомиопатии: проблемы и перспективы. / М. В. Голубенке, К. В. Пузырев, О. А. Макеева, Е. Н. Павлюкова // Мед. генетика. – 2006. – Прил. 2. – С. 20 28.
32. Гордеева М. В. Внезапная сердечная смерть молодых людей / М. В. Гордеева, Л. Б. Митрофанова, А. В. Пахомов // Вестн. аритмологии. - 2012. - № 68. - С. 27-37.
33. Гусаров Г. В. Оценка реакций сердечно–сосудистой системы с помощью пробы Вальсальвы у больных кардиомиопатиями / Г. В. Гусаров, В. С. Морошкин // Кардиология. – 1995.– Т. 35, №.6. – С. 58–60.
34. Гуревич М. А. Мерцательная аритмия (вопросы этиологии, классификации и лечения) / М. А. Гуревич // Тер. архив. – 2006. - №2. – С. 7-15.
35. Диференційний підхід до методів лікування гіпертрофічної кардіоміопатії / Г. В. Книшов, В. В. Лазоришинець, К. В. Руденко та ін. // Щорічник наукових праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. – 2010. – Вип. 18. – С. 247–252.
36. Дупляков А. В. Стресс–эхокардиография при гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии. / А. В. Дупляков // Кардиология – 2007. № 7. – С. 68–71.
37. Дядык А. И. Хроническая сердечная недостаточность / А. И. Дядык, А. Э. Багрий. – Д.: «Регион», 2005. – 552 с.
38. Егоров Д. Ф. Диагностика и лечение пациентов с имплантированными антиаритмическими устройствами / Д. Ф. Егоров, О. Л. Гордеев // СПб.: Человек, 2006. – 256 с.
39. Заболеваемость и смертность населения от болезней системы кровообращения в странах содружества / «Статистика СНГ» № 5 (536). – 2014. - Статистический бюллетень. - С. 83-83.

40. Игнатенко Г. А. Дифференцированный подход к лечению больных с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией / Г. А. Игнатенко // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2000. – Т. 10, № 1. – С. 15–20.
41. Иманов Б. Ж. Генетические аспекты гипертрофической кардиомиопатии / Б. Ж. Иманов // Кардиология. – 2003. – № 4. – С. 57–61.
42. Кактурский Л. В. / Первичные (идиопатические) кардиомиопатии / Л. В. Кактурский // Архив патологии. – 2011. – №3. – С. 18-20.
43. Качество жизни у больных с постоянным водителем ритма в режиме WIR и DDD/R после радиочастотной абляции атриовентрикулярного узла / Э. В. Минаков, С. А. Ковалев, В. Н. Белов и др. // Вестник аритмологии. – 2007. – № 47. – С. 34-37.
44. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 800 с.
45. Клинические рекомендации по кардиологии: пособие для врачей / под ред. Ф. И. Белялова. – 4-е изд., перераб. и доп. – Иркутск: РИО ИГМАПО, 2012. – 127 с.
46. Князькова И. И. Клинические симптомы сердечной недостаточности: фокус на быструю утомляемость / И. И. Князькова // Практическая ангиология. – 2013. – №1 (60). – С. 61-69.
47. Коваленко В. Н. Некоронарогенные болезни сердца: практическое руководство / В. Н. Коваленко, Е. Г. Несукай // Под ред. В. Н. Коваленко. К.: "Морион" – 2001. – 480 с.
48. Коваленко В. Н. Проблема качества жизни при хронической сердечной недостаточности / В. Н. Коваленко, Л. Г. Воронков // Eurasian Heart Journal. – 2012. – Vol. 1. – P. 49-56.
49. Коровин Е. П. Недостаточность кровообращения при гипертрофической кардиомиопатии / Е. П. Коровин, В. С. Моисеев // Кардиология. – 1997. – № 11. – С. 31–35.

50. Кузеванова М. В. Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия: эхокардиографическая характеристика и особенности прогноза / М. В. Кузеванова М. В. // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2007. - Т. 8. №4. - С. 584-587.
51. Кузнецов К. В. Случай рассечения мышечного мостика над передней межжелудочковой перегородкой артерией при ее динамической обструкции / К. В. Кузнецов // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. - 2010. - Т. 169, № 6. - С. 85-86.
52. Кушаковский М.С. Диастолическая функция левого желудочка и размеры левого предсердия у больных с пароксизмами фибрилляции предсердий / М. С. Кушаковский, И. И. Якубович // Терапевтический архив. - 1995. - № 6. - С. 21-25.
53. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2002. – 640 с.
54. Маркеры риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий / М. Р. Икоркин, О. И. Жаринов, Н. П. Левчук, В. А. Бобров // Укр. кардіологічний журнал. - 2009. - №6. - С. 32-41.
55. Молекулярно-генетические аспекты и особенности клинического течения некоторых форм гипертрофической кардиомиопатии / А. А. Костарева, А. Я. Гудкова, Е. Н. Семернин, Е. В. Шляхто // Вестник аритмологии. - 2003. - № 32. - С. 57-61.
56. Осиев А. Г. Непосредственные результаты транскоронарной септальной аблации при лечении больных с гипертрофической кардиомиопатией / А. Г. Осиев, С. П. Мироненко, Е. И. Кретов и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2010. - №1. - С. 79-81.
57. Осиев А. Г. Новые возможности оценки результатов транскоронарной септальной аблации у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией / А. Г. Осиев, С. П. Мироненко, Е. И. Кретов // Международный журнал интервенционной кардиологии. - 2011. - №24. - С.

97-98.

58. Осовская Н. Ю. Диастолическая сердечная недостаточность / Н. Ю. Осовская // Серцева недостатність. – 2012. - №2. – С. 111-119.

59. Пятаева О. В. Фибрилляция предсердий как фактор риска фатальных осложнений: перспективы профилактики рецидивов у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами / О. В. Пятаева, С. А. Зенин, А. Д. Куимов // Pacific Medical Journal. -2007. - № 1. - Р. 22-26.

60. Развитие и прогрессирование фибрилляции предсердий на фоне постоянной двухкамерной электрокардиостимуляции / Т. П. Гизатулина, Е. А. Авдеева, М. И. Зинин и др. // Медицинская наука и образование Урала. - 2012. - №2. - С. 25-28.

61. Рамракха П. / Справочник по кардиологии // П. Рамракха, Дж. Хилл // перевод с английского под ред. А. Л. Сыркина. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2011. - С. 253-258.

62. Раповец В. А. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий / В. А. Раповец // Минск, 2011. –77с.

63. Рыбакова М. К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М. К. Рыбакова, М. Н. Алехин, В. В. Митьков // Москва: издательский дом Видар-М, 2008. - 512 с.

64. Поляков Р. С. Интервенционные методы лечения гипертрофической кардиомиопатии / Р. С. Поляков, Ю. М. Саакян, М. В. Пурецкий // Клин. и эксперимент. хир. журн. им. акад. Б.В. Петровского. - 2014. - № 1. - С. 96-99.

65. Проблема гипертрофической кардиомиопатии: шаги к пониманию и решению / Г. В. Кнышов, О. В. Распутняк, В. П. Залевский и др. // Международный медицинский журнал. - 2002. – Т. 8. – №1/2. – С. 11–20.

66. Розенберг В. Д. Патоморфологические варианты среднежелудочковой обструкции межжелудочковой перегородки при гипертрофической кардиомиопатии / В. Д. Розенберг, Л. М. Непомнящих // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2004. - Т. 137, № 6. - С. 695-699.

67. Руденко К. В. Гіпертрофічна кардіоміопатія: аналіз безпосередніх та віддалених результатів етапного лікування / К. В. Руденко // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. - №1(104). – С. 2013-208.
68. Рябыкина Г. В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности сердечного ритма / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев // М.: Медпрактика. - 2005. - С. 87-89.
69. Системная энзимотерапия как путь коррекции метаболических расстройств при гипертрофической кардиомиопатии / В. М. Коваленко, О. В. Синяченко, А. Л. Астахов и др. // Укр. кардиол. журн. – 1999. – № 5.– С. 43–46.
70. Современные подходы к лечению больных с гипертрофической кардиомиопатией / С. А. Габрусенко, Ю. В. Сафрыпша, В. Г. Наумов, К. И. Беленков // Лечащий врач. – 2004. - № 2. - С. 36-37.
71. Сторожаков Г. И. Спорные и нерешённые вопросы гипертрофической кардиомиопатии. / Г. И. Сторожаков // Кардиологический практикум. – 2007. – Т. 6 № 6.– С. 333–337.
72. Сулимов В. А. Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца. Москва. Изд.: ГЕОТ // АР-Медиа. - 2011. - С.86-204.
73. Суправентрикулярные тахикардии: современные подходы к лечению / А. С. Стычинский, П. А. Альмиз, Н. В. Плиски, С. А. Стычинский // Внутрішня медицина. - 2008. - №1. - С. 6-10.
74. Толерантность к физической нагрузке у больных с гипертрофической кардиомиопатией / П. Х. Джанашия, А. А. Стерлигов, Н. С. Крылова и др. // Российский кардиологический журнал. – 2007. - №3. - С. 41-45.
75. Транскатетерная алкогольная абляция – альтернативный метод лечения обструктивной формы гипертрофической кардиомиопатии / Г. В. Кнышов, В. В. Лазоришинец, К. В. Руденко, С. М. Фанта и др. // Укр. кардіологічний журнал. - 2012. - №6. - С. 51-57.
76. Химаров В. Н. Отдаленные результаты лечения гипертрофической кардиомиопатии с помощью постоянной двухкамерной

электрокардиостимуляции / В. Н. Хирманов // Кардиология. - 2002. - Т. 42, №8. - С. 46-47.

77. Целуйко В. И. Вариабельность ритма сердца у больных гипертрофической кардиомиопатией / В. И. Целуйко, Мухаммед Аль–Нахала, О. В. Радченко // Запорожский медицинский журнал. – 2004. – №6. - С. 28-32.

78. Целуйко В. И. Гипертрофическая кардиомиопатия / В. И. Целуйко // Здоровье Украины. - 2007. - № 21. - С. 22-23.

79. Целуйко В. И. Генетические основы гипертрофической кардиомиопатии / В. И. Целуйко, Е. А. Белостоцкая // Український кардіологічний журнал. - 2008. - № 4. - С. 118-122.

80. Шиллер Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов // М., 2005. – 347 с.

81. Эндоваскулярное лечение гипертрофической обструктивной кардиомиопатии / Б. М. Тодуров, А. В. Хохлов, С. Н. Фуркало и др. // Кардіохірургія та інтервенційна хірургія. – 2012. - №1. – С. 29-33.

82. Эхокардиография в диагностике инфекционного эндокардита в кардиохирургической клинике / В.А. Сандриков, Л.М. Кузнецова, В.А. Иванов и др. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2013. - № 2. - С. 35-42.

83. Ускова О. В. Гипертрофия левого желудочка сердца: диагностика, последствия и прогноз / О. В. Ускова, К. О. Соболев, Г. И. Сторожаков // Лечебное дело. – 2012. - №5. – С. 4-8.

84. 2011 ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / B. J. Gersh, B. J. Maron, R. O. Bonow et al. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2011. – Vol. 11. - P. 212–260.

85. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation

/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. – 2011. – Vol. 124. - e783 –e831.

86. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation-developed with the specialcontribution of the European Heart Rhythm Association / A. J. Camm, G. Y. Lip, R. De Caterina et al. // Europace. – 2012. – Vol. 14. – P. 1385–1413.

87. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) / Eur. Heart. J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2281–2329.

88. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / Eur. Heart. J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949-3003.

89. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society: Executive summary. – JACC. - 2014. - Vol.3.

90. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy // European Heart Journal. – 2014. – Vol. 35. – P. 2733–2779.

91. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation / V. Fuster, L. E. Ryden, R. W. Asinger et al. // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 1852–1923.

92. Adabag A. S. Spectrum and Prognostic Significance of Arrhythmias on Ambulatory Holter Electrocardiogram in Hypertrophic Cardiomyopathy / A. S. Adabag. // J. Am. Coll. Cardiol. Mar. – 2005. – Vol.45. – P.697–704.

93. Anderson J. L. Dual-chamberpacemakers as long-term telemetry devices: ready for prime-time in diagnosing unsuspected atrial fibrillation? / J. L. Anderson // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2006. – Vol. 17(12). – P. 1329-1331.

94. An integrated mechanism for systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy based on echocardiographic observation / L. Jiang, R. A. Levine, M. E. King, A.E. Weyman // *Am. Heart J.* - 1997. - Vol. 113. - P. 633-644.
95. An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator / G. H. Bardy, W. M. Smith, M. A. Hood et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 36-44.
96. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD) / C. Mahony, F. Jichi, M. Pavlou et al. // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 2010-2020.
97. Antithrombotic treatment is strongly underused despite reducing overall mortality among high-risk elderly patients hospitalized with atrial fibrillation / S. Monte, A. Macchia, F. Pellegrini et al. // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27(18). – P. 2217-2223.
98. Alfonso F. Contrast echocardiography during alcohol septal ablation: friend or foe? / F. Alfonso, L. P. Isla, H. Seggewiss // *Heart.* – 2005. – Vol. 91. – P. 18-19.
99. A placebo-controlled, double-blind, randomized, multicenter study to assess the effects of dronedarone 400 mg twice daily for 12 weeks on atrial fibrillation burden in subjects with permanent pacemakers / M. D. Ezekowitz, K. A. Ellenbogen, J. P. DiMarco et al. // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2015. – Vol. 43(1). –P. 101.
100. Association of heart failure hospitalizations with combined electrocardiography and echocardiography criteria for left ventricular hypertrophy / E. Gerds, P. M. Okin, K. Boman et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 25. – P. 678-683.
101. Asymmetric septal hypertrophy in patients with severe aortic stenosis: the usefulness of associated septal myectomy / L. Di Tommaso, P. Stassano, V. Mannacio et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2013. – Vol. 145. – P. 171-175.
102. Atrial fibrillation in patients with a dual defibrillator: Characteristics of spontaneous and induced episodes and effect of ventricular tachyarrhythmia

induction / G. Boriani, C. Rapezzi, M. Biffi et al. // J. Cardiovasc. Electrophysiol. - 2005. - Vol.16 (9). - P. 974-980.

103. Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice: reciprocal impact and combined management from the perspective of atrial fibrillation: results of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation / R. Nieuwlaat, L. W. Eurlings, J. G. Cleland et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53(18). – P. 1690-1698.

104. A validation study of the 2003 American College of Cardiology/European Society of Cardiology and 2011 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association risk stratification and treatment algorithms for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy / C. O'Mahony, M. Tome-Esteban, P. D. Lambiase et al. // Heart. – 2013. – Vol. 99. – P. 534-541.

105. b-blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy / S. Nistri, I. Olivotto, M. S. Maron // Am. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 110. – P. 715-719.

106. Biomarker guided therapy for heart failure: focus on natriuretic peptides / K. Adams, G. Felker, G. Fraij et al. // Heart Fail. Rev. – 2010. – Vol. 15, № 4. – P. 351–370.

107. Burton D. Two mutations in troponin I that cause hypertrophic cardiomyopathy have contrasting effect on cardiac muscle contractility / D. Burton, H. Abdullarazak, A. Knott // Biochemical J. – 2002. – Vol. 362. – P. 443–451.

108. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation / Iu. V. Mareev, V. N. Shitov, V. G. Kiktev et al. // Cardiologia. - 2013. - Vol. 53(5). - P. 43-49.

109. Cardiac myosin binding protein-C mutations in families with hypertrophic cardiomyopathy: disease expression in relation to age, gender, and long term outcome / S. P. Page, S. Kounas, P. Syrris et al. // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2012. – Vol. 5. – P. 156–166.

110. Catheter-based therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. First

in-hospital outcome analysis of the German TASH Registry / H. Kuhn, H. Seggewiss, F. H. Gietzen // *Z. Kardiol.* – 2004. – Vol. 93. – P. 23-31.

111. Catheter-based septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: follow-up results of the TASH-registry of the German Cardiac Society / L. Faber, H. Seggewiss, F. H. Gietzen et al. // *Z. Kardiol.* – 2005. – Vol. 94. – P. 516-523.

112. Clinical and echocardiographic determinants of long-term survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy / A. Woo, W. G. Williams, R. Choi et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 2033-2041.

113. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations / F. Girolami, C. Y. Ho, C. Semsarian // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1444-1453.

114. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure / J. C. Kelder, M. J. Cramer, W. M. Verweij, D. E. Grobbee, A. W. Hoes // *J. Card. Fail.* - 2011. - Vol. 17. – P. 729-734.

115. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy // P. Melacini, C. Basso, A. Angelini et al. // *European Heart Journal.* – 2010 – Vol. 31. - P. 2111–2123.

116. Coats C. J. Genetic biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy / C. J. Coats, P. M. Elliott // *Biomark. Med.* – 2013. – Vol. 7. – P. 505-516.

117. Comparison between maximal left ventricular wall thickness and left ventricular mass in patients with hypertrophic cardiomyopathy / M. Spiewak, L. Chojnowska, L. A. Malek // *Kardiol. Pol.* – 2010. – Vol. 68. – P. 763-768.

118. Comparison of surgical septal myectomy and alcohol septal ablation with cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy / U. S. Valeti, R. A. Nishimura, D. R. Holmes et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 350-357.

119. Consensus statement of the European Heart Rhythm Association: updated recommendations for driving by patients with implantable cardioverter

- defibrillators / J. Vijgen, G. Botto, J. Camm et al. // *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* – 2010. – Vol. 9. – P. 3-14.
120. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups / A. Gomez-Outes, A. I. Terleira-Fernandez, G. Calvo-Rojas et al. // *Thrombosis.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 640-723.
121. Das M. K. Modern pacemakers: hope or hype? / M. K. Das, G. Dandamudi, H. A. Steiner // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2009. – Vol. 32(9). – P.1207-1221.
122. Diastolic dysfunction, cardiopulmonary bypass, and atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery / C. Ashes, Yu M., Meineri M. et al. // *British Journal of Anaesthesia.* –2014. – Vol.113. – P.815–821.
123. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective / C. Rapezzi, C. C. Quarta, L. Obici, F. Perfetto // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 520-528.
124. Does new-onset postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting affect postoperative quality of life? / S. Bramer, J. Woorst, M. W. Geldorp et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* –2013. – Vol.146. – P.114–118.
125. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model / S. Wordsworth, J. Leal, E. Blair et al. // *Eur. Heart. J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 926-935.
126. Echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of old and new techniques in the diagnosis and pathophysiological assessment / M. A. Losi, S. Nistri, M. Galderisi // *Cardiovasc. Ultrasound.* – 2010. – Vol. 8. – P. 7-11.
127. Implanting cardiac rhythm devices during uninterrupted warfarin therapy: a prospective, single center experience / M. Crosato, V. Calzolari, E. Franceschini et al. // *J. Cardiovasc. Med.* – 2015. – Vol. 16(7). – P.503-506.
128. Investigation of global and regional myocardial mechanics with 3-dimensional speckle tracking echocardiography and relations to hypertrophy and

- fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy / J. A. Urbano-Moral, E. J. Rowin, M. S. Maron, A. Crean // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. – 2014. – Vol. 7. – P. 11-19.
129. Early results of sarcomeric gene screening from the Egyptian National BA-HCM Program / H. S. Kassem, R. S. Azer, M. Saber-Ayad // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* – 2013. – Vol. 6. – P. 65-80.
130. Echoguided, percutaneous septal ablation for symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy: 7 years of experience / L. Faber, H. Seggewiss, D. Welge et al. // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2004. – Vol. 5. – P. 347-355.
131. Effectiveness of atrial antitachycardia pacing in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation in patients with pacemakers / R. Silva, T. Pereira, V. Martins // *Rev. Port. Cardiol.* – 2014. – Vol. 33(12). – P.781-788.
132. Efthimiadis G. K. Hypertrophic cardiomyopathy in 2013: Current speculations and future perspectives / G. K. Efthimiadis, E. D. Pagourelas, T. Gossios // *World J. Cardiol.* - 2014. - Vol. 6 (2). - P. 26-37.
133. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / *Eur. Heart. J.* 2012. – Vol. 33. – P. 1787-1847.
134. Evaluation of left ventricular outflow tract gradient during treadmill exercise and in recovery period in orthostatic position, in patients with hypertrophic cardiomyopathy / R. Miranda, C. Cotrim, N. Cardim // *Cardiovasc. Ultrasound.* - 2008. – Vol. 6. – P. 19-20.
135. Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization / J. B. Geske, P. Sorajja, R. A. Nishimura, S. R. Ommen // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116. – P. 2702 –2708.
136. Evidence for FHL 1 as a novel disease gene for isolated hypertrophic cardiomyopathy / F. W. Friedrich, B. R. Wilding, Reischmann S. et al. // *Hum. Mol. Genet.* – 2012. – Vol. 21. – P. 3237-3254.

137. Gene mutations in apical hypertrophic cardiomyopathy / M. Arad, M. Penas-Lado, L. Monserrat et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 2805–2811.
138. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / J. Camm, P. Kirchhof, G. Lip et al. // *European heart journal*. -2010. –Vol.31. – P. 2369-2429. Guidelines for the management of atrial fibrillation / A. J. Camm, G. Y. H. Lip, R. Caterina et al. // *Eur. H. J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2719–2747.
139. Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing / L. R. Lopes, A. Zekavati, P. Syrris et al. // *J. Med. Genet.* - 2013. - Vol. 50. - P. 228-239.
140. Geske J. B. B-type natriuretic peptide and survival in hypertrophic cardiomyopathy / J. B. Geske, P. M. McKie, S. R. Ommen, P. Sorajja // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61. – P. 2456-2460.
141. Hess O. M. Risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy / O. M. Hess // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42 (5) – P. 880–881.
142. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death in hypertrophic cardiomyopathy / P. Elliott, J. Gimeno, M. Tome, W. McKenna // *Eur. Heart. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 3073 –3074.
143. Left ventricular outflow tract gradient provoked by upright position or exercise in treated patients with hypertrophic cardiomyopathy without obstruction at rest / P. P. Dimitrow, M. Bober, J. Michalowska, D. Sorysz // *Echocardiography*. – 2009. – Vol. 26. – P. 513-520.
144. Left atrial volume predicts adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy / T. Tani, T. Yagi, T. Kitai et al. // *Cardiovasc. Ultrasound*. – 2011. – Vol. 9. – P. 34.
145. Long-term outcomes of combined epicardial and endocardial ablation of monomorphic ventricular tachycardia related to hypertrophic cardiomyopathy / S. R. Dukkupati, A. d'Avila, K. Soejima et al. // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 4. – P. 185-194.
146. Long-term outcomes in hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations

in the cardiac troponin T gene / F. Pasquale, P. Syrris, J. P. Kaski et al. // *Circ. Cardiovasc. Genet.* - 2012. - Vol. 5. - P. 10-17.

147. Long-term outcome of alcohol septal ablation in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a word of caution / F. J. Ten Cate, O. I. Soliman, M. Michels et al. // *Circ. Heart. Fail.* – 2010. – Vol. 3. – P. 362-369.

148. Lopes L. R. A systematic review and meta-analysis of genotype-phenotype associations in patients with hypertrophic cardiomyopathy caused by sarcomeric protein mutations / L. R. Lopes, M. S. Rahman, P. M. Elliott // *Heart.* – 2013. – Vol. 99. – P. 1800–1811.

149. LV thrombus detection by routine echocardiography: insights into performance characteristics using delayed enhancement CMR / J. W. Weinsaft, H. W. Kim, A. L. Crowley et al. // *JACC.* – 2011. – Vol. 4. – P. 702-712.

150. Malpas S. C. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease / S. C. Malpas // *Physiol. Rev.* – 2010. – Vol. 90, N 2. – P. 513-557.

151. Maciver D. H. A new method for quantification of left ventricular systolic function using a corrected ejection fraction / D. H. Maciver // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 12. – P. 228-234.

152. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patient spresenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) // *European Heart Journal.* –Vol. 2014. - №2. – P. 25.

153. Maron B. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines / B. Maron, W. Mckenna // *Eur. H. Journal.* – 2003. - Vol.15. - P. 756-792.

154. Maron B. J. Hypertrophic cardiomyopathy / B. J. Maron // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 2419–2421.
155. Maron B. J. Hypertrophic cardiomyopathy / B. J. Maron, M. S. Maron // *Lancet*. – 2013. – Vol. 11. - P. 381.
156. Maron B. J. Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganization in the ventricular septum of patients with hypertrophic cardiomyopathy / B. J. Maron, W.C. Roberts // *Circulation*. – 1979. – Vol. 59. – P. 689–706.
157. Maron B. J. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy) / B. J. Maron, F. Cecchi // *Am. J. Cardiol*. – 2006. – Vol. 98. – P. 960-965.
158. Michael A. F. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: alcohol septal ablation / A. F. Michael, U. Sigwart. // *Eur. Heart J*. - 2011. - Vol. 32, N 9. - P. 1059-1064.
159. Multiple myocardial crypts on modified long-axis view are a specific finding in pre-hypertrophic HCM mutation carriers / W. P. Brouwer, T. Germans, M. C. Head et al. // *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging*. – 2012. – Vol. 13. – P. 292-297.
160. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein-C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy / H. Nimura, L. Bachinski, S. Songwatanaroj et al. // *New Engl. J. Med*. – 1998. – Vol. 338. – P. 1248–1257.
161. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy / O. Bruder, A. Wagner, C. J. Jensen et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2010. – Vol. 56. – P. 875-887.
162. Myocardial fibrosis detected by cardiac CT predicts ventricular fibrillation/ventricular tachycardia events in patients with hypertrophic cardiomyopathy / A. A. Shiozaki, T. Senra, E. Arteaga et al. // *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr*. – 2013. – Vol. 7. – P. 173-181.

163. Outcome of Alcohol Septal Ablation for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy / P. Sorajja, U. Valeti, R. A. Nishimura et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – P. 131-139.
164. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy / S. Maki, H. Ikeda, A. Muro et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 82. – P. 774-778.
165. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey / P. Elliott, R. Baker, F. Pasquale et al. // *Heart*. - 2011. - Vol. 97. - P. 1957-1960.
166. Pattern of left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy / M. A. Losi, S. Betochi, F. Menganelli et al. / Assessment by Doppler echocardiography and radionuclide angiography // *Eur. Heart. J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 1261–1267.
167. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging / I. Olivotto, F. Cecchi, C. Poggesi, M. H. Yacoub // *Circ. Heart. Fail.* – 2012. – Vol. 5. – P. 535-546.
168. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence / R. Spoladore, M. S. Maron, R. D'Amato et al. // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. - P. 1724-1733.
169. Penetrance of hypertrophic cardiomyopathy in children and adolescents: a 12-year follow-up study of clinical screening and predictive genetic testing / M. K. Jensen, O. Havndrup, M. Christiansen et al. // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – P. 48-54.
170. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy / J. S. Shah, M. T. Esteban, R. Thaman // *Heart*. – 2008. – Vol. 94. – P. 1288-1294.
171. Prognostic implications of the Doppler restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy / E. Biagini, P. Spirito, G. Rocchi et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 1727-1731.
172. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy / R. O'Hanlon, A. Grasso, M. Roughton et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 867-874.

173. Predictors of outcome after alcohol septal ablation therapy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy / S. M. Chang, N. M. Lakkis, J. Franklin // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 824-827.
174. Prevalence and spectrum of thin filament mutations in an outpatient referral population with hypertrophic cardiomyopathy / S. L. Van Driest, E. G. Ellsworth, S. R. Ommen et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 445–451.
175. Prevalence and clinical profile of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy / M. S. Maron, E. J. Rowin, D. Lin et al. // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. – 2012. – Vol. 5. – P.441-447.
176. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence / R. Spoladore, M. S. Maron, R. D'Amato et al. // *Eur. Heart. J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1724-1733.
177. Right atrial anatomical remodeling affects early outcomes of nonvalvular atrial fibrillation after radiofrequency ablation / J. Moon, Y. J. Hong, J. Shim // *Circ J.* – 2012. – №76. – P. 860–867.
178. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert et al. // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 10(2). – P. 165–193.
179. Reduction of atrial fibrillation in remotely monitored pacemaker patients: results from a Chinese multicentre registry / K. P. Chen, Y. Dai, W. Hua et al. // *Chin. Med. J.* - 2013. - Vol. 126(22). - P. 4216-4221.
180. Regression of Left Ventricular Mass by Antihypertensive Treatment: A MetaAnalysis of Randomized Comparative Studies / R.Fagard, H.Celis, L.Thijs, S. Wouters // *Hypertension*. - 2009. - Vol. 54. - P. 10-84.
181. Relation between severity of left ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy / P. M. Elliott, B. Jr. Gimeno, N. G. Mahon // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – P. 420-444.
182. Rodríguez Chávez L. L. Dual chamberpacemakers: common problems and how to treat them / L. L. Rodríguez Chávez // *Arch. Cardiol. Mex.* – 2006. – Vol. 76, Suppl. 2. – S. 214-220.

183. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert et al. // *Eur. J. Echo-cardiogr.* – 2009. – Vol. 10. – P.165-193.
184. Reflections of inflections in hypertrophic cardiomyopathy / M. V. Sherrid, O. Wever-Pinzon, A. Shah, F. A. Chaudhry // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. –Vol. 54. – P. 212-219.
185. Relation between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy / C. J. Coats, M. J. Gallagher, M. Foley et al. // *Eur. Heart. J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2529-2537.
186. Relationship of race to sudden cardiac death in competitive athletes with hypertrophic cardiomyopathy / B. J. Maron, K. P. Carney, H. M. Lever et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 974–980.
187. Relationship of delayed enhancement by magnetic resonance to myocardial perfusion by positron emission tomography in hypertrophic cardiomyopathy / P. E. Bravo, S. L. Zimmerman, H. C. Luo et al. // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* - 2013. – Vol. 6. – P. 210-217.
188. Role of cardiac computed tomography in planning and evaluating percutaneous transluminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy / S. Okayama, S. Uemura, T. Soeda et al. // *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* – 2010. – Vol. 4. – P. 62-65.
189. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis / I. S. Syed, J. F. Glockner, D. Feng, P. A. Araoz et al. // *JACC. – cardiovasc. Imaging.* – 2010. – Vol. 3. – P. 155-164.
190. Sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy: genetic profile in a Portuguese population / D. Brito, G. Miltenberger-Miltenyi, P. S. Vale // *Rev. Port. Cardiol.* – 2012. – Vol. 31. - P. 577-587.
191. Standing and exercise Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the range of gradients with upright activity / S. Joshi, U. K. Patel, S. S. Yao et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 24. – P. 75-82.
192. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: old risk factors re-assessed in

- a new model of maximalized follow-up / P. P. Dimitrow, L. Chojnowska, T. Rudzinski et al. // *Eur. Heart. J.* – 2010. – Vol.31. – P. 3084 –3093.
193. Survival after alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy / P. Sorajja, S.R. Ommen, Jr.Holmes et al. // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126. – P. 2374 –2380.
194. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy / P. Spirito, C. Autore, C. Rapezzi et al. // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 1703-1710.
195. Shammass R. L. Diastolic heart failure and left ventricular diastolic dysfunction: what we know, and what we don't know! / R. L. Shammass, N. U. Khan, R. Nekkanti, A. Movahed // *Int. J. Cardiol.* -2007. - № 115 (3). - P. 284-292.
196. Septal myotomy-myectomy and transcoronary septal alcohol ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: A comparison of clinical, hemodynamic and exercise outcomes / S. Firoozi, P. M. Elliott, S. Sharma et al. // *Eur. Heart. J.* – 2002. – Vol. 20. – P. 1617-1624.
197. Skeletal muscle involvement in cardiomyopathies / G. Limongelli, R. D'Alessandro, V. Maddaloni et al. // *J. Cardiovasc. Med.* – 2013. – Vol. 14. – P. 837-861.
198. The pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator registry of the Italian Association Arrhythmology Cardiac Pacing and cardiac pacing - annual report 2013/ A. Proclemer, M. Zecchin, A. D'Onofrio et al. // *G. Ital. Cardiol.* – 2014. – Vol. 15(11). – P. 638-650
199. Timing and significance of exercise-induced left ventricular outflow tract pressure gradients in hypertrophic cardiomyopathy / S. Nistri, I. Olivotto, M. S. Maron et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 106. – P. 1301-1306.
200. Timmer S. A. Coronary microvascular function, myocardial metabolism, and energetics in hypertrophic cardiomyopathy: insights from positron emission Tomography / S. A. Timmer, P. Knaapen // *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging.* – 2013. – Vol. 14. – P. 95-101.

201. Tissue doppler imaging and plasma BNP levels to assess the prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy / H. Kitaoka, T. Kubo, M. Okawa et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2011. – Vol. 24. – P. 1020-1025.
202. The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy / C. O'Mahony, P. D. Lambiase, G. Quarta et al. // Heart. – 2012. – Vol. 98. – P. 116-125.
203. The relation of ventricular arrhythmia electrophysiological characteristics to cardiac phenotype and circadian patterns in hypertrophic cardiomyopathy / C. O'Mahony, P. D. Lambiase, S. M. Rahman et al. // Europace. – 2012. – Vol. 14. – P. 724–733.
204. Quality of life in asymptomatic children and adolescents before and after diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy through family screening / Bratt EL, Ostman-Smith I, Axelsson A, Berntsson L. Et al. // J. Clin. Nurs. – 2013. – Vol. 22. – P. 211-221.
205. Yield of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy / S. L. Van Driest, S. R. Ommen, A. J. Tajik et al. // Mayo Clin. Proc. – 2005. – Vol. 80. – P. 739-744.
206. Use of a left ventricular assist device in hypertrophic cardiomyopathy / E. Wynne, J. D. Bergin, G. Ailawadi et al. // J. Card. Surg. – 2011. – Vol. 26. – P. 663-665.
207. VDD vs DDD pacemakers: a meta-analysis / M. Shurrab, Y. Elitzur, J. S. Healey et al. // Can. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 30(11). – P.1385-1391.
208. Very short paroxysms account for more than half of the cases of atrial fibrillation detected after stroke and TIA: a systematic review and meta-analysis / L.A. Sposato, L. E. Cipriano, P. M. Riccio et al. // Int. J. Stroke. – 2015. – Vol. 10(6). – P.801-807.
209. Vosberg G. P. Cardiomyopathies / G. P. Vosberg, W. J. McKenna // Cardiovasc. Res. – 2002. – Vol. 66. – P. 1–3.
210. Wigle E. D. Cardiomyopathy: The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy / E. D. Wigle // Heart. – 2001. – Vol. 86. – P. 709-714.