

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Богданов Дмитрий Владимирович

**КРИТЕРИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ПАЦИЕНТАМ
С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ
НЕОБСТРУКТИВНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ НА ОСНОВАНИИ
РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ**

14.01.05 – Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Шапошник Игорь Иосифович,
доктор медицинских наук, профессор

Челябинск – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	20
Определение и номенклатура гипертрофической необструктивной кардиомиопатии	20
1.1. Клиника гипертрофической необструктивной кардиомиопатии	21
1.2. Изменения ЭКГ покоя, результаты мониторинга ЭКГ, исследование variability сердечного ритма при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии	23
1.3. Изменения ЭхоКГ при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии	28
1.4. Генетические исследования при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии	37
1.5. Результаты длительного наблюдения, прогноз, дифференциальная диагностика и лечение при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии	41
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ НЕОБСТРУКТИВНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	53
2.1. Характеристика больных обследованной группы	53
2.2. Электрокардиографическое исследование в покое и суточное мониторирование ЭКГ	62
2.3. Исследование variability сердечного ритма	65
2.4. Эхокардиографическое исследование	66
2.5. Нагрузочные пробы	76
2.6. Методика дифференциальной диагностики гипертрофической необструктивной кардиомиопатии	77
2.7. Неврологическое исследование	78
2.8. Методика длительного наблюдения	78

2.9. Лечение больных гипертрофической необструктивной кардиомиопатией в исследованной группе	79
2.10. Генетические исследования	80
2.11. Статистические методы	82
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	85
3.1. Клинические проявления гипертрофической необструктивной кардиомиопатии и их взаимосвязь с результатами инструментальных исследований	85
3.2. Изменения ЭКГ покоя при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии	97
3.3. Результаты мониторинга ЭКГ и оценки вариабельности сердечного ритма при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии	108
3.4. Переносимость динамической физической нагрузки при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии	118
3.5. Изменения ЭхоКГ при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии	123
3.5.1. Типы ремоделирования миокарда при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии	123
3.5.2. Изменения левого предсердия и правого желудочка при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии	133
3.5.3. Нарушения сократимости левого желудочка при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии	143
3.5.4. Диастолическая дисфункция при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии	147
3.6. Дифференциальная диагностика гипертрофической необструктивной кардиомиопатии	150
3.7. Генетические исследования при гипертрофической кардиомиопатии, артериальной гипертензии и ишемической болезни	158

сердца

3.8. Неврологические расстройства при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии	164
3.9. Результаты длительного наблюдения больных гипертрофической необструктивной кардиомиопатией	167
3.9.1. Результаты длительного наблюдения больных гипертрофической необструктивной кардиомиопатией: выявление предикторов прогрессирования заболевания	167
3.9.2. Развитие хронической сердечной недостаточности у больных гипертрофической необструктивной кардиомиопатией	192
3.9.3. Наблюдение случаев дилатационной стадии гипертрофической кардиомиопатии	194
3.9.4. Влияние терапии на течение гипертрофической кардиомиопатии	199
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	202
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	237
ВЫВОДЫ	240
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	242
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	243
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	249
ПРИЛОЖЕНИЯ	296

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Гипертрофическая кардиомиопатия является самой частой из так называемых «первичных» КМП. Ее распространенность составляет 1-2 больных на 1000 населения. Наиболее изучена обструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии (ГОКМП). В то же время, существует и другой вариант ГКМП – без обструкции в выносящем тракте ЛЖ. Эта, так называемая необструктивная, гипертрофическая кардиомиопатия (ГНКМП) описана позже ГОКМП и до сих пор остается малоизученной. Данный вариант заболевания является более распространенным, чем ГОКМП. Тем не менее, в национальных рекомендациях и клинических руководствах ему не уделяется должного внимания [52]. Зачастую в исследованиях и клинических рекомендациях ГКМП рассматривается «в целом», без разделения на формы по градиенту обструкции. Мало изучены особенности клиники ГНКМП, за исключением ее финальной, дилатационной стадии, а также относительно редкой апикальной формы [57]. Не вполне раскрыта связь клинических проявлений ГНКМП с инструментальными данными. При этом в клинических рекомендациях не всегда представлен дифференцированный подход к ведению пациентов с ГНКМП и ГОКМП [52, 228].

Изменения ЭКГ покоя при ГНКМП изучались и ранее, однако неясными остаются диагностические возможности данного метода для выявления заболевания. Точно также и результаты СМ ЭКГ при ГКМП представлены преимущественно для ГОКМП, что оправдано ввиду необходимости поиска предикторов внезапной смерти [141]. В то же время, СМ ЭКГ имеет важное значение и при ГНКМП, поскольку различные нарушения сердечного ритма характерны и для данной формы [52]. Однако с точки зрения данных СМ ЭКГ ГНКМП мало изучена. Практически отсутствуют данные об изменениях ВСП при ГНКМП – существующие исследования уделяли мало внимания подобным изменениям [47,88]. При

этом нарушения ВСП могут дать полезную информацию о механизмах развития аритмий и других клинических проявлений при ГНКМП.

Нагрузочные пробы мало применяются при ГКМП, исключение составляют лишь случаи выявления латентной обструкции, когда такие исследования обоснованы и необходимы [52,100]. При этом основным видом нагрузки являлась изометрическая. Ранее выполнялись научные работы по оценке результатов нагрузочных проб при ГКМП без учета особенностей вариантов заболевания по градиенту обструкции. Указанные исследования дали важную информацию о механизмах переносимости физических нагрузок. Не исследованы связи переносимости нагрузок и ВСП при ГНКМП, не вполне раскрыты взаимоотношения структурно-функциональных нарушений и результатов динамической нагрузки.

Особый интерес представляет изучение структурно-функциональных изменений сердца при ГНКМП. Следует отметить, что в последние 10 лет критерии обструкции выносящего тракта ЛЖ изменились, что заставляет по-новому взглянуть на существующие диспансерные группы больных ГКМП. В настоящее время установленным критерием ГНКМП считается градиент обструкции в выносящем тракте ЛЖ ≤ 30 мм рт.ст. В то же время, в прошлом ряд авторов использовали как критерий обструкции данные собственных групп сравнения [153]. С другой стороны, появились новые методики исследования – в частности, МРТ и тканевое доплеровское исследование [71,114]. Однако они остаются не вполне доступными. В связи с этим сохраняется важное значение ЭхоКГ-исследования, в том числе доплеровского. Мало исследованы варианты ремоделирования ЛЖ при ГНКМП. Обычным для всех форм ГКМП (кроме апикальной) считается гипертрофия миокарда с асимметрией МЖП, прочие варианты признаются весьма редкими [52]. Не исключено разнообразие вариантов ремоделирования ЛЖ при ГНКМП, в том числе и по локализации гипертрофии. Изучение при ГНКМП изменений других отделов сердца, помимо ЛЖ, остается насущной задачей. Существующие исследования этой проблемы касались общей группы пациентов с ГКМП [216, 292]. Не

исключено выявление особенностей структурно-функционального состояния ЛП и ПЖ при ГНКМП, особенно в связи с расширением объема исследуемой группы после появления новых критериев обструкции.

Мало изучены особенности нарушений сократимости миокарда при ГКМП в целом и ГНКМП в частности. Низкая подвижность зоны МЖП сочетается при данном заболевании с сохранной или повышенной ФВ [14]. В настоящее время предлагается применение для оценки сократимости миокарда такого параметра, как фракция укорочения средних волокон, ранее не использовавшегося при ГКМП [99]. Представляет значительный интерес оценка изменений сократимости и их возможная связь с клиническими проявлениями при ГНКМП.

В методах оценки диастолической функции ЛЖ за последние годы произошли существенные изменения [2,6]. Традиционно для ГНКМП считается обязательным наличие диастолической дисфункции, но возможно, что диастолические нарушения имеют место не у всех пациентов. Представляет интерес оценка диастолической функции с точки зрения современных критериев и ее связь с другими проявлениями заболевания.

Генетические исследования при ГКМП в последние годы являются одним из важнейших направлений диагностики [22, 287]. Однако понятие о генной диагностике как «золотом стандарте» для выявления ГКМП в настоящий момент оспаривается [290]. Неясно в большинстве случаев, какое влияние выявленная саркомерная мутация оказывает на течение заболевания. Мутационный спектр оказался различным в различных популяциях, в том числе и в России [15]. Помимо этого, показана роль в развитии и течении ГКМП других генов, в частности, генов RAS [13,22,42]. Если даже выявлена соответствующая саркомерная мутация или ее сочетание с генами-кандидатами, то неясно, насколько этот результат повлияет на дальнейшую судьбу больного. В связи с этим любые генетические исследования при ГКМП должны продолжаться с целью накопления фактического материала для последующих исследований.

Существенное практическое значение имеет дифференциальная диагностика ГНКМП и других гипертрофий миокарда – прежде всего, при АГ и ИБС [160]. Особое значение ГНКМП связано именно с отсутствием выраженной обструкции выносящего тракта ЛЖ. Наличие градиента обструкции всегда настраивает врача на диагноз ГКМП, но при ГНКМП заболевание может остаться нераспознанным. Существующие дифференциально-диагностические признаки, вошедшие в клинические рекомендации, не являются абсолютными. Ранее предлагались алгоритмы дифференциальной диагностики, основанные на построении математических моделей [27]. Однако они были весьма сложны для оценки результата, либо требовали проведения нагрузочных проб. Вместе с тем, для практического врача необходим максимально простой в использовании диагностический алгоритм. Такой алгоритм можно создать на основе как клинических данных, так и результатов инструментального исследования пациента.

Работ, где оценивались бы результаты длительного наблюдения больных с ГНКМП, относительно немного [111, 112]. Большинство исследователей наблюдало группу ГКМП в целом или уделяло особое внимание финальной стадии ГКМП. Выделены (и вошли в существующие клинические рекомендации) варианты течения ГКМП [57]. Однако, опыт длительного наблюдения показывает, что не у всех пациентов течение заболевания укладывался в данные варианты прогрессирования. Кроме того, длительное наблюдение именно при ГНКМП выполняли не столь часто и особенности ее течения остаются мало изученными.

Лечение ГКМП, в том числе и ГНКМП, в настоящее время разработано лишь с точки зрения влияния на симптоматику заболевания, но не на его прогноз [213, 228]. В то же время, представляется важным оценить возможное влияние обычного, рутинно используемого медикаментозного лечения на течение ГНКМП. При наличии результатов длительного наблюдения диспансерной группы такая оценка может дать интересные для практики результаты. Помимо этого, возможно выяснение взаимосвязи

приема медикаментов с результатами инструментальных исследований, как в плане возможного влияния терапии, так и в плане подходов к решению о назначении лечения. Важнейшей задачей является разработка критериев дифференцированного подхода к больным ГНКМП в зависимости от особенностей течения заболевания.

Степень разработанности темы исследования

Существенный вклад в изучение проблемы ГНКМП внесли Ю.Н. Беленков, С.А. Габрусенко, Ф.Т. Агеев, Е.В. Привалова, И.И. Шапошник, Н.Г. Потешкина, Е.С. Заклязьминская, В.Ю. Каплунова, Г.И. Сторожаков, Ю.Л. Караулова, А.Ю. Постнов, М.А. Гуревич, Н. А. Березнева, С.М. Комиссарова, Н.С. Крылова, Т. Г. Вайханская, Е.А. Тихомирова, Е.В. Филиппов, М.Д.Смирнова и др. Из зарубежных авторов наиболее известны работы В. J. Maron, D.E.Wigle, J.F. Goodwin, P.M. Elliott, R. Nishimura, S. Ommen, J.V.Geske, P.Sorajja, I. Olivotto, В. Pinamonti, С.У. Но, Е. Biagini, I.Christiaans, G. Efthimiadis, P. Spirito, С.Аutore и др. Работы большинства перечисленных исследователей рассматривали проблему ГКМП в целом, но при этом были получены важные данные, касающиеся необструктивной формы заболевания.

Работы Ю.Н. Беленкова с соавт. [12, 13, 16] носили преимущественно обзорный характер. Вместе с тем, они внесли существенный вклад в проблему ГНКМП – предложены рекомендации по медикаментозной терапии данной формы заболевания (обоснованные особенностями нарушения диастолической функции), выдвинута теория о том, что в состав больных ГНКМП могут входить пациенты с доклинической стадией ГОКМП, всесторонне изучены особенности изменений ЭКГ при различных формах и вариантах ГКМП. Показано, что поздняя манифестация ГКМП может соответствовать более благоприятному течению заболевания [14].

В трудах И.И. Шапошника и его сотрудников [151,153] впервые доказано существование наследственных форм ГНКМП, выделены варианты стабильного и прогрессирующего течения ГКМП в целом, показано, что

прогрессирование данного заболевания не сопровождается увеличением выраженности гипертрофии миокарда. Одним из первых указанный автор описал дилатационную трансформацию ГКМП, подчеркнув ее преобладание при ГНКМП. Были выделены группы диспансерного наблюдения при ГКМП, используемые и в настоящее время. В то же время, работа была выполнена до появления современных критериев величины градиента обструкции.

Практически единственной работой, посвященной комплексному изучению ГНКМП явилось исследование Е.В. Свечникова [112]. Указанный автор показал значение выраженности как толщины миокарда, так и размера полости ЛЖ в развитии клиники ГНКМП, выделил структурно-функциональные особенности прогрессирования ГНКМП (увеличение полостей сердца, в том числе ЛП и ПЖ со снижением диастолической функции ЛЖ), показал отсутствие связи переносимости нагрузок при ГНКМП с ФК ХСН. Вместе с тем, объем исследованной указанным автором группы также требует уточнения в связи с изменением в последние годы критериев ГНКМП.

В работах Н.А. Березневой с соавт. [17, 18] рассматривались проблемы связи генетических маркеров, в том числе мутаций генов RAS, с клиническими и структурно-функциональными проявлениями заболевания при ГКМП у детей. Показана связь мутаций генов AGT и APF с выраженностью структурно-функциональных нарушений и течением заболевания при ГКМП у детей.

Работы Ф.Т. Агеева в интересующей нас области кардиологии посвящены преимущественно проблемам диастолической сердечной недостаточности [2,3,6]. В исследовании ГКМП он и его сотрудники разрабатывали проблему фармакогенетики препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. В связи с этим были проведены исследования распространенности мутаций генов APF и AGT при ГКМП в сравнении с АГ, показана возможная протективная роль DD-генотипа APF при ГКМП [5].

Работы Е.В. Заклязьминской посвящены преимущественно кардиогенетике различных наследственных состояний, включая ГКМП. В том числе следует отметить опубликованный данным автором недавний обзор генетических причин гипертрофии миокарда [42].

В исследованиях С.А. Габрусенко [23] изучалась группа больных ГКМП в целом, хотя выделены были некоторые особенности ГНКМП. Впервые показана относительно малая частота мутаций гена тяжелой цепи бета-миозина в российской популяции, выявлены нарушения перфузии миокарда и их связь с клиникой стенокардии при ГКМП. При изучении ВСП у больных ГКМП автор выявил достоверно более низкую среднесуточную ЧСС при данной патологии, выделил предикторы синкопальных состояний по данным ВСП. Исследуя медикаментозное лечение больных ГКМП, автор доказал положительное влияние бета-блокаторов, верапамила и соталола не только на качество жизни, но и на перфузию миокарда и уровень натрийуретических пептидов. Данный исследователь, наряду с Ф.Т. Агеевым, А.Ю. Постновым, Р.С. Акчуриным, М.Д. Смирновой, Р.С. Карповым, И.И. Шапошником, Ю.М. Лопатиным, О.Л. Барабаш и А.С. Галявичем является создателем национальных российских рекомендаций по диагностике и лечению ГКМП [52].

Н.С. Крылова и соавт. [66, 68] показали отсутствие связи градиента обструкции при ГКМП с выраженностью ХСН и переносимостью нагрузок, а также предложили оригинальную методику дифференциальной диагностики ГКМП и гипертонического сердца. Однако данная методика предполагала проведение нагрузочной пробы. Н.Г. Потешкина исследовала (в том числе и в соавторстве с Н.С. Крыловой) проблемы связи нарушений сердечного ритма и гипертрофии миокарда, вопросы прогнозирования ФП при ГКМП [73,72]. Данным автором затрагивались вопросы апикальной ГКМП, развития ХСН при ГКМП, особенности ГКМП в пожилом возрасте [65,70].

С.С. Якушин и Е.В. Филиппов на материале 3-х летнего наблюдения показали, что ГНКМП более неблагоприятна по прогнозу, чаще приводя к дилатации полостей и систолической дисфункции [159].

Многочисленные работы С.М. Комиссаровой с соавт. отражали проблему ГКМП в белорусской популяции [56]. Важное значение имеют предложенные математические модели оценки прогноза и выбора тактики лечения при ГКМП [57]. Большой интерес представляют результаты применения сартанов, спиронолактона и бета-блокаторов – показано наличие регресса диастолической дисфункции и фиброза миокарда, исчезновение эпизодов ишемии миокарда, в том числе и при ГНКМП [55, 58].

Из зарубежных исследователей основателями современного учения о ГКМП являются В.Ж. Марон, D.E. Wigle, P.M. Elliott. Перечисленные авторы инициировали создание современных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ГКМП [213, 228, 286]. Существующие диагностические критерии как ГКМП в целом, так и различных ее форм являются по преимуществу результатом работы научных коллективов, возглавляемых данными исследователями.

Работы большинства перечисленных авторов рассматривали преимущественно проблему ГКМП в целом либо только ГОКМП, мало затрагивая аспекты клиники, диагностики и течения ГНКМП, что определяет актуальность данного исследования.

Цель работы

Разработка критериев дифференцированного подхода к пациентам с различными вариантами течения гипертрофической необструктивной кардиомиопатии на основании результатов проспективного наблюдения.

Задачи исследования

1. Выявить особенности структурно-функциональных изменений различных отделов сердца при ГНКМП, установить их связь с клиническими проявлениями заболевания.
2. Разработать критерии прогрессирования ГНКМП на основании результатов длительного наблюдения и лечения больных.
3. Выделить клинические варианты течения ГНКМП.

4. Исследовать особенности нарушений систолической и диастолической функции сердца и установить их связь с клинико-инструментальными проявлениями заболевания.

5. Оценить нарушения variability сердечного ритма при ГНКМП.

6. Исследовать переносимость динамических физических нагрузок при ГНКМП.

7. Разработать критерии дифференциальной диагностики структурно-функциональных изменений сердца при ГНКМП с таковыми при АГ и ИБС.

Научная новизна

Впервые установлены виды и частота распространения гипертрофии миокарда при ГНКМП, варианты локализации гипертрофии миокарда, особенности поражения ЛП и ПЖ, их связь с клиническими проявлениями заболевания.

Выделены и охарактеризованы группы стабильного и прогрессирующего течения у больных ГНКМП, исследована частота различных вариантов прогрессирования. Показано разнообразие вариантов как прогрессирующего, так и стабильного течения, включая бессимптомное. Установлено, что ГНКМП – заболевание с относительно частым прогрессированием, неуклонно развивающимся при длительном течении болезни. При этом прогрессирование проявлялось преимущественно развитием ХСН и новых нарушений сердечного ритма, а также нарушениями диастолической и систолической функции ЛЖ, дилатацией ЛП, в ряде случаев – развитием дилатационной стадии заболевания. Изучены особенности развития ХСН при длительном наблюдении у больных ГНКМП.

Выделены предикторы прогрессирования ГНКМП, включающие в себя как клинические проявления, так и структурно-функциональные нарушения.

Показано, что медикаментозная терапия ГНКМП при наличии предикторов прогрессирования заболевания способствует улучшению

клинической симптоматики. При отсутствии предикторов прогрессирования ГНКМП и стабильном течении болезни назначение лекарственной терапии не требуется.

Определены взаимоотношения между ГНКМП и АГ. У 17% больных при исходной нормо- и гипотонии с возрастом при длительном наблюдении развилась АГ, что затрудняет диагностику обоих заболеваний.

Предложены критерии дифференциальной диагностики ГНКМП и гипертрофий миокарда при АГ и ИБС, включающие в себя клиническую симптоматику, данные ЭКГ, параметры ЭхоКГ.

Впервые выявлено наличие при ГНКМП феномена нарушения сократительной функции ЛЖ по показателю фракции укорочения средних волокон, не сопровождавшегося снижением ФВ ЛЖ и дилатацией его полости.

Теоретическая значимость работы

Углублены знания об особенностях развития и течения ГНКМП, в частности о ремоделировании миокарда ЛЖ, а также изменениях ЛП и ПЖ. Получены новые данные о нарушениях не только диастолической, но и систолической функции ЛЖ, особенностях прогрессирования ГНКМП, взаимосвязи клинических и структурно-функциональных проявлений заболевания. Существенно расширены представления об отличиях ГНКМП от поражения миокарда при АГ и ИБС. Результаты работы позволяют повысить объективность, информативность диагностики и прогнозирования течения данной формы ГКМП.

Практическая значимость работы

Разработана методика оценки прогноза прогрессирования ГНКМП, скрининговой диагностики ГНКМП с помощью ЭКГ. Предложены критерии дифференцированного подхода к пациентам с различными вариантами течения заболевания. Решена задача дифференциальной диагностики структурно-функциональных изменений сердца при ГНКМП и таковых при

АГ и ИБС. Выявленные закономерности позволили улучшить стратегию лечения и прогнозирования течения заболевания.

Методология и методы исследования

Исследуемые явления: ГНКМП, структурно-функциональные изменения, методы диагностики, прогнозирование течения, длительное наблюдение. Дизайн исследования: описательное исследование по типу «поперечного среза» (cross-section), сравнение групп «случай-контроль», описательное исследование по типу проспективного наблюдения без группы сравнения. Объект исследования: 102 пациента с ГНКМП, 26 – с ГОКМП. Группа контроля – 73 человека без кардиологической патологии. Группа сравнения – 215 человек с ИБС и АГ. Методы исследования: сбор анамнеза, оценка выраженности ХСН в баллах (ШОКС), физикальное и неврологическое обследование, анализ генетических последовательностей (ПЦР), анализ содержания NT-proBNP, ЭКГ покоя, ЭхоКГ с доплерографическим исследованием, тканевое доплеровское исследование, оценка функции ЛЖ у пациентов с сохранной ФВ ЛЖ по балльной шкале, оценка выраженности ГЛЖ по шкале Wigle, СМ ЭКГ, оценка ВСР, ВЭМ, МРТ сердца без контрастирования, КАГ, зондирование полостей сердца, сцинтиграфия миокарда. Используемые средства: Аппараты ЭКГ, ЭхоКГ, СМ ЭКГ, велоэргометр. Оборудование для проведения реакции ПЦР. Тест-системы для определения NT-proBNP. МРТ-томограф. Оборудование для проведения КАГ, радиоизотопная лаборатория.

Положения, выносимые на защиту

1. При ГНКМП в исследованной когорте имели место как концентрическая ГЛЖ с асимметрией МЖП (у 80% пациентов), так и другие варианты ремоделирования – концентрическое ремоделирование (13%) и эксцентрическая ГЛЖ (7%). Выраженность асимметрии гипертрофии миокарда при ГНКМП не отличалась от таковой при ГОКМП.

2. При длительном наблюдении больных ГНКМП в 36% случаев обнаружено стабильное течение заболевания, в 64% – прогрессирующее.

Предложены критерии дифференцированного подхода к лечению больных при стабильном и прогрессирующем течении заболевания. Установлена последовательность развития ХСН у больных ГНКМП: гипертрофия миокарда – снижение сократимости ЛЖ без уменьшения ФВ – увеличение ЛП – дилатация ЛЖ – снижение ФВ.

3. При ГНКМП в 64% случаев имели место нарушения сократимости миокарда ЛЖ по показателю фракции укорочения средних волокон, не сопровождавшиеся снижением фракции выброса ЛЖ. Данные нарушения определяли большую выраженность клиники ХСН. В 83% случаев при ГНКМП имели место нарушения диастолической функции ЛЖ. Большая тяжесть ХСН отмечена при значительной выраженности диастолической дисфункции, выраженной асимметрии и распространенности ГЛЖ.

4. Развитию нарушений ритма при ГНКМП соответствовало снижение ВСР и повышение симпатической активности со снижением парасимпатического тонуса. Переносимость динамической нагрузки при ГНКМП определялась сохранением ВСР в области очень низких и низких частот, то есть сохранением симпатической составляющей ВСР.

5. Структурно-функциональные изменения сердца при ГНКМП отличались от таковых при АГ и ИБС по следующим критериям: ХСН I ФК, наличие нарушений реполяризации и амплитудные ЭКГ-признаки гипертрофии ПЖ, а также уменьшение конечно-систолического объема ЛЖ и МО, гипертрофия передней стенки ПЖ и снижение экскурсии МЖП.

Степень достоверности исследования

Достоверность представленных результатов исследования обеспечена достаточным объемом выборки (102 пациента с ГНКМП, 26 больных ГОКМП, 215 больных с АГ и ИБС), а также применением современных методов исследования – ЭхоКГ, доплерэхокардиография, тканевое доплеровское исследование, МРТ сердца, СМ ЭКГ, КАГ, исследование ВСР, генетическая диагностика, определение содержания NT-proBNP.

Использованы адекватные методы статистической обработки результатов – непараметрические критерии согласия, дискриминантный анализ.

Апробация материалов диссертации

Результаты диссертационного исследования представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов в 2009, 2012, 2014, 2015 годах, конгрессе «Российские дни сердца» 2014 и 2015 года, Конгрессе ОССН "Сердечная Недостаточность 2014", 1-м и 2-м Российско-Чешских медицинских форумах (2006, 2008), IV съезде кардиологов Уральского Федерального округа (2009), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика» (2011), Межрегиональной научно-практической конференции, посвящ. 85-летию со дня рожд. Л.А. Лещинского (Ижевск, 2011), Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины XXI века» (г. Уфа, 2014 г.), научно-практической конференции «Проблемы медицины в современных условиях» (Казань, 2014), научно-практической конференции «Инновационное развитие современной науки» (Уфа, 2015) и Международной научно-практической конференции «Эволюция современной науки» (Уфа, 2015), а также Международной научно-практической конференции «Новая наука: стратегии и вектор развития» (Стерлитамак, 2015). Результаты диссертационного исследования представлены также на конференциях местного уровня: II-й итоговой научно-практической конференции молодых ученых ЧелГМА (2004), IV-й итоговой научно-практической конференции молодых ученых ЧелГМА (2006), V-й итоговой научно-практической конференции молодых ученых ЧелГМА (2007), «Актуальные проблемы полипатий в клинической и профилактической медицине» (2013), научно-практической конференции «О некоторых вопросах и проблемах современной медицины» (2014), областной научно-практической конференции «Некоронарогенные поражения миокарда: современные взгляды на диагностику и лечение» (2015).

Публикации

Соискатель имеет 134 опубликованные работы, из них по теме диссертации опубликованы 57 научных работ, общим объёмом 13,44 печатных листов, в том числе 1 монография и 18 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. Из них 1 работа в зарубежных научных изданиях. Соискателем получен патент РФ № 2567794 «Способ дифференциальной диагностики гипертрофической необструктивной кардиомиопатии и вторичных гипертрофий миокарда» и оформлена патентная заявка на полезную модель: № 2014142443(068641) от 21.10.2014. 30 работ опубликованы в материалах и тезисах всероссийских и международных конференций и симпозиумов; имеются 4 публикации в электронных научных изданиях.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 317 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения и заключения), содержит выводы, практические рекомендации и список литературы, а также 2 приложения. Текст иллюстрирован 78 таблицами и 27 рисунками. Список литературы включает 390 источников, из них 160 отечественных и 230 зарубежных.

Личный вклад автора

Автор диссертации лично проводил анализ данных литературы по теме диссертации, разработку дизайна и организацию выполнения исследования, клиническое обследование и длительное наблюдение пациентов обследуемых групп, описание ЭКГ, а также анализ полученных результатов инструментальных и лабораторных исследований. Инструментальные исследования выполнялись на базе отделения функциональной диагностики МАУЗ ОТКЗ ЧГКБ №1 при участии врачей канд. мед.наук Е.П. Гладышевой,

канд. мед. наук А.О. Салашенко, канд. мед. наук М.О. Чернявской (Болдыревой), осмотр невролога – канд. мед. наук О.С. Михеевой. МРТ сердца выполняли на базе МРТ-лаборатории ООО «Поиск». Для инвазивных исследований сердца пациенты направлялись в ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница №1», а также ФГБУ «Федеральный Центр Сердечно-Сосудистой Хирургии (ФЦССХ)» Минздрава России, для проведения ЭКГ-синхронизированной ОФЭКТ миокарда – в НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО «РЖД». Генетический анализ проводили на базе ФГБОУ ВПО «Челябинский государственный университет» (канд. мед. наук Н.Е. Самышкина). Статистический анализ проведен автором лично.

Внедрение результатов исследования в практику

Соискателем получен патент РФ № 2567794 «Способ дифференциальной диагностики гипертрофической необструктивной кардиомиопатии и вторичных гипертрофий миокарда» и оформлена патентная заявка на полезную модель: № 2014142443(068641) от 21.10.2014. Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику кардиологического отделения ОТКЗ ЧГКБ №1, Челябинского областного кардиологического диспансера. Полученные данные используются при обучении ординаторов, интернов и студентов на кафедрах пропедевтики внутренних болезней, госпитальной терапии в ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Глава 1. Обзор литературы

Определение и номенклатура гипертрофической необструктивной кардиомиопатии

ГКМП впервые выделена в 1958 году как заболевание, характеризующееся асимметричной или симметричной гипертрофией миокарда ЛЖ (преимущественно МЖП), а также обструкцией выносящего тракта ЛЖ. Признание существования ГНКМП, в том числе апикальной формы, можно отнести 1970-м годам [14]. Важный вклад в изучение ГКМП внесли В.Л. Марон, W. J. McKenna и другие. В нашей стране изучением ГКМП занимались М.С. Кушаковский, В.С. Моисеев и А.В. Сумароков, М.А. Гуревич, Н.Ф. Оводова, И.И. Шапошник. Работы отечественных ученых были посвящены в основном исследованию клиники и патогенеза ГКМП, вопросам ее диагностики и диспансерного наблюдения пациентов, преимущественно при ГОКМП. Это связано с высоким риском ВСС и четко очерченной клинической и эхокардиографической картиной ГОКМП. Фактически лишь в одной работе рассматривались некоторые аспекты клиники и диагностики ГНКМП [112].

Основным критерием ГКМП считается увеличение толщины миокарда $\geq 1,5$ см ($\geq 1,3$ см для родственников больных ГКМП), не объяснимое увеличением нагрузки на ЛЖ [52,57,100]. Генетическая основа имела место в 40-60% случаев ГКМП [213]. Следует обратить внимание на так называемые фенокопии ГКМП [52, 100,213]. Речь идет о системных внесердечных заболеваниях, приводящих к развитию гипертрофии миокарда: болезни Андерсона-Фабри, синдромах Нунана и Костелло, атаксии Фридрейха и др. Американские рекомендации по ГКМП (а также созданные на их основе белорусские и российские рекомендации) не рассматривали данные синдромы [52, 57, 228]. В Европейских рекомендациях 2014 года они включены в состав ГКМП как 5-10% ее причин. Это предполагает, что ГКМП является синдромом [213]. Такой подход имеет право на существование в случаях,

когда сложные методики диагностики причин гипертрофии миокарда недоступны (например, при митохондриальных заболеваниях).

При ГНКМП градиент обструкции в выносящем тракте ЛЖ отсутствует в покое и не провоцируется нагрузкой. С 2003 года принята следующая гемодинамическая классификация ГКМП: 1) ВТГ в покое ≥ 30 мм рт. ст. – базальная обструкция; 2) лабильная обструкция со спонтанными колебаниями ВТГ без видимой причины; 3) латентная (провоцируемая) обструкция – ВТГ в покое < 30 мм рт.ст., но при провокации (нагрузочной пробе, пробе Вальсальвы и др.) ВТГ становится ≥ 30 мм рт.ст [228]. Указанные варианты относятся к ГОКМП. Истинная ГНКМП соответствует ВТГ < 30 мм рт.ст. в покое и при провокации [52, 100, 213]. Ранее в качестве критерия обструкции иногда использовали значение персентиля P_{90} ВТГ контрольной группы [153]. В литературе часто указывается, что ГОКМП имеет место более чем у 25 - 50% больных, что отражает различные подходы к оценке градиента обструкции [205, 230, 291]. Распространенность ГНКМП оценивают в 50-80% всех больных ГКМП, хотя существуют и другие мнения [57, 125, 181, 338]. Это связано, вероятно, с особенностями выборок в различных исследованиях.

Распространенность ГКМП в общей популяции составляет примерно 0,2% (1 случай на 500 человек). Это самое распространенное наследственное кардиологическое заболевание. Для России предполагается примерно 250-300 тысяч больных ГКМП [52]. В г. Челябинске с населением 1 миллион человек можно ожидать наличие 1000 - 2000 больных ГКМП, из них с ГНКМП – 500-1000 пациентов. В обычной практике данное заболевание может встретиться достаточно часто, особенно при проведении сплошной диспансеризации.

1.1. Клиника гипертрофической необструктивной кардиомиопатии

При анализе существующей литературы по ГКМП достаточно сложно выделить работы с описанием клинической картины ГНКМП. Для ГНКМП в качестве основного проявления обычно указывается ХСН. По сути речь идет о финальной стадии ГКМП, с развитием систолической дисфункции (а

в ряде случаев и дилатации полостей сердца). Синдром малого сердечного выброса обуславливает головокружение, синкопальные состояния, отчасти – стенокардию, кардиалгии и одышку [213]. Боли в сердце связывали как с наличием «мышечных мостиков», суживающих коронарные артерии, так и с нарушением процессов расслабления миокарда и интрамиокардиальным сдавлением коронарных сосудов. При этом зачастую болевой синдром описывается при ГКМП как «боли в сердце», то есть кардиалгии. Тем не менее, у данных пациентов может иметь место стенокардия, сходная с таковой при ИБС. Нарушения перфузии миокарда имели место примерно у 84% больных ГКМП [213]. Прием нитратов при ГКМП ухудшал течение стенокардии, что доказывает ее обусловленность снижением сердечного выброса. С.А. Габрусенко показал связь синдрома стенокардии при ГКМП с нарушениями перфузии миокарда по данным сцинтиграфии и с выраженностью ГЛЖ, но не с обструкцией выносящего тракта ЛЖ [23]. У большинства симптомных больных наблюдали сочетание нескольких жалоб, у 40% пациентов – более трех симптомов заболевания [100, 228]. Широко распространенные «аритмические» жалобы – сердцебиения, перебои в работе сердца – могут объясняться экстрасистолией [213]. Тяжелая ХСН для ГКМП вообще и для ГНКМП в частности не характерна [112].

ВСС может быть первым и последним проявлением ГКМП. В связи с этим проведено множество исследований, посвященных проблеме ВСС при ГКМП и выделению ее предикторов [62, 163, 210]. Среди главных причин ВСС преобладали ЖТ, в том числе и при ГНКМП [211].

Частота бессимптомных форм ГКМП может достигать 35-50% [12, 112]. У данных пациентов ГКМП выявляли инструментально, при длительном наблюдении у части из них жалобы все-таки появлялись. Следует отметить, что одной из проблем изучения ГНКМП является малая изученность связи жалоб с данными инструментальных исследований. Несмотря на всю их субъективность, любые жалобы могут отражать существующие у больного структурно-функциональные нарушения. В связи с этим представляет интерес

оценка связи субъективного (жалобы) и объективного (результаты инструментальных исследований) в картине болезни. Это особенно важно для ГНКМП, как для малосимптомного заболевания.

Синкопальные состояния, характерные для ГКМП, привлекали внимание неврологов к данной категории пациентов [81, 115]. Неврологические расстройства при ГКМП не всегда связаны с синдромом малого выброса, что подтверждается возникновением синкопальных состояний и при ГНКМП. Значительную роль в их развитии играли нарушения сердечного ритма и проводимости [81, 240]. Прочим неврологическим проявлениям ГКМП уделяли мало внимания. Одной из немногих работ на эту тему было исследование О.С. Михеевой [81]. Показано разнообразие неврологической симптоматики при ГКМП, с преобладанием астеновегетативного синдрома, головных болей и рассеянной органической симптоматики. Синкопальные состояния чаще сопровождали нарушения ритма и проводимости. Проявления неврологического характера зависели от выраженности ХСН и ММЛЖ. При ГКМП возможно развитие инсультов, причем они считаются связанными преимущественно с ФП [14]. Среди прочих неврологических жалоб упоминали головокружения (до 29% больных) и общую слабость (до 24%) [104]. Общая слабость могла характеризовать и ХСН [11, 150]. Утомляемость, которую также можно в определенной степени отнести к проявлениям астеновегетативного синдрома указывали для 94% больных ГКМП [7], но при тяжелой ГОКМП. В существующих рекомендациях по ГКМП неврологическую симптоматику (помимо синкопальных состояний) практически не рассматривали [52, 100].

1.2. Изменения ЭКГ покоя, результаты мониторинга ЭКГ, исследование вариабельности сердечного ритма при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии

ЭКГ рекомендуют в качестве первичного скринингового теста для выявления ГКМП, ее изменения могут возникать раньше изменений ЭхоКГ

[181, 228, 251, 269]. Строго специфичных ЭКГ-признаков ГКМП нет, несмотря на высокую чувствительность метода. Чаще всего выявляют ЭКГ-признаки ГЛЖ, патологические зубцы Q в левых грудных отведениях и отрицательные зубцы T в сочетании с депрессией сегмента ST (до 81%) [213]. В доступной литературе практически отсутствуют данные об особенностях ЭКГ при ГНКМП, за исключением апикальной формы [52].

Изменения ЭКГ при ГКМП характеризуются большим разнообразием. Регистрацию зубцов Q связывали с выраженной гипертрофией МЖП, развитием фиброза миокарда [213]. Зубцы Q при ГКМП часто не являются в строгом смысле «патологическими». Их глубина $>1/3$ зубца R в данном отведении, но ширина не превышает 0,03 с. Патологические зубцы Q в грудных отведениях при ГНКМП отмечены достоверно реже (в 19% случаев против 54%), чем при ГОКМП [111].

Нарушения реполяризации при ГКМП могут отражать как выраженную ГЛЖ («закон градиента»), так и ишемические изменения. Возникновение депрессии ST в отведениях I и aVL при ГОКМП коррелировало с риском ВСС и синкопальными состояниями [241]. Сопоставление данных МРТ и ЭКГ показало взаимосвязь глубоких отрицательных зубцов T с увеличением толщины миокарда в средних отделах ЛЖ и локализацией фиброза [362]. ЭКГ при ГКМП не всегда четко отражала локализацию и объем гипертрофии миокарда [269]. Взаимосвязь изменений ЭКГ и выраженности структурно-функциональных нарушений при ГНКМП требует дальнейшего изучения.

При ГКМП в большинстве случаев имели место ЭКГ-признаки гипертрофии ЛЖ, а иногда и других отделов сердца. Данные о частоте выявления и информативности различных ЭКГ-критериев ГЛЖ при ГКМП, особенно при ГНКМП, противоречивы. Показано, что применение только вольтажных критериев для выявления ГЛЖ недостаточно, необходимо использование показателей, связанных с продолжительностью комплекса QRS и нарушениями реполяризации [308]. ГКМП является моделью выраженной

ГЛЖ. Оценка информативности ЭКГ-критериев гипертрофий миокарда, в том числе и при ГНКМП, может оказаться полезной в повседневной практике. При симметричной ГЛЖ у больных ГКМП преобладали вольтажные признаки ГЛЖ и нарушения реполяризации [12]. Выделяли 3 типа изменений ЭКГ при асимметричной ГЛЖ, в том числе и при ГКМП [157]. При I типе преобладали амплитудные признаки ГЛЖ и дискордантность ST –T (обнаружен у 65% больных). При II типе (19% случаев) характерны множественные патологические зубцы Q. При III типе (у 4% больных) имела место «псевдоинфарктная» картина ЭКГ с подъемом сегмента ST без стадийной динамики. Примерно у 10% больных с асимметричной ГЛЖ выявляли смешанные признаки различных ЭКГ-типов. Не вполне ясно, существует ли взаимосвязь данных типов ЭКГ с формой, клиникой и прогнозом заболевания при ГКМП. ЭКГ считается хорошим методом скрининга ГКМП. В связи с этим возникает необходимость поиска каких-либо ЭКГ-признаков либо построение математической модели для выявления возможной ГКМП с помощью ЭКГ. Это позволило бы дифференцированно подходить к применению более затратных методов исследования.

СМ ЭКГ при ГКМП является одним из важнейших методов диагностики скрытых НРС при первичном обследовании пациента и в динамике [228]. Выявленные при СМ ЭКГ эпизоды нестойких желудочковых тахикардий – важный предиктор ВСС. Они лучше изучены при ГОКМП, хотя есть данные о преобладании у больных ГОКМП наджелудочковых (а не желудочковых) пароксизмальных тахикардий [214]. В работах, посвященных СМ ЭКГ при ГКМП в исследованных группах преобладали больные с ГНКМП. Ряд исследователей сопоставляли данные СМ ЭКГ при двух формах ГКМП [56,214, 361].

Достаточно часто при ГКМП возникала ФП (4-27% случаев), чаще пароксизмальная [14, 19, 361]. По данным С.А. Габрусенко постоянная форма ФП определялась в 6,9% случаев, пароксизмальная – в 2,7%. В динамике число случаев постоянной формы ФП увеличивалось до 15% [23]. Показана связь

ФП с более старшим возрастом пациентов, с большей выраженностью клиники, возможно, с отсутствием градиента обструкции [361]. Закономерной являлась зависимость развития ФП при ГКМП от увеличения размеров ЛП [235, 388]. Развитие ФП при ГКМП приводило к усугублению ХСН и увеличению частоты случаев ВСС [361, 384].

Наджелудочковые аритмии не являются редкостью при ГКМП, они отмечены у 32 - 73% пациентов [19, 23, 214]. Показана их связь с развитием синкопальных состояний, хотя опасность наджелудочковых тахикардий существенно меньше, чем желудочковых [240]. Их распространенность и другие особенности при ГКМП мало исследованы. Наибольшее число исследований касается желудочковых нарушений ритма при ГКМП. ЖЭС наблюдали у 72-90% больных [19, 214]. Чем выше градация ЖЭС, тем хуже прогноз – по крайней мере, при исследовании детской популяции больных ГКМП [132]. Ранние ЖЭС при ГКМП могут быть триггером фибрилляции желудочков [356]. Есть данные, что ЖЭС более характерны для ГКМП [12]. Существует связь между выраженностью гипертрофии ЛЖ и желудочковыми аритмиями [339]. С клинической точки зрения любые пароксизмальные тахиаритмии в 10% случаев могут быть субстратом синкопальных состояний [163].

Подводя итог, следует отметить, что при ГКМП мало изучена взаимосвязь изменений ЭКГ покоя и структурно-функциональных нарушений. ГКМП представляет интерес для оценки информативности широко применяемых в практике ЭКГ-критериев ГЛЖ. Не исключена возможность выделения ЭКГ-критериев для скрининга ГКМП с помощью ЭКГ. Представляет существенный интерес связь данных СМ ЭКГ и клинических проявлений заболевания при ГКМП. С другой стороны, связь результатов СМ ЭКГ и структурно-функциональных нарушений при ГКМП также требует дальнейшего исследования.

Методика оценки ВСР остается нестандартизированной, хотя и представляет большой интерес для практических врачей ввиду

относительной доступности [43, 88]. Метод позволяет оценить состояние вегетативной регуляции и предположить взаимосвязь выявленных нарушений с клиникой и структурно-функциональными изменениями. ГКМП является одним из показаний для проведения оценки ВСР с целью поиска предикторов желудочковых аритмий и ВСС [43, 47, 78, 88]. В современной литературе сведения об изменении ВСР при данном заболевании не столь часты.

При ГКМП чаще всего выявляли снижение низкочастотной составляющей сердечного ритма, либо повышение (реже – снижение) соотношения LF/HF [274, 282, 331]. При нагрузочной пробе у больных ГКМП находили повышение симпатовагального индекса [331]. Стабилизация ритма могла быть предиктором синкопальных состояний и неустойчивых ЖТ, по крайней мере, у молодых пациентов с ГКМП [274]. Такая избирательная предсказательная ценность, по-видимому, связана с известным фактом снижения ВСР в норме в возрасте после 40 лет [43]. Снижение парасимпатической составляющей ВСР предлагали в качестве предиктора НРС и синкопальных состояний [133]. Синкопальные состояния могли быть связаны со снижением rMSSD, pNN50 и высокочастотного компонента ВСР либо, напротив, с низкочастотными показателями [78, 133, 282]. В общей группе больных ГКМП при синдроме стенокардии наблюдалось снижение компонент ВСР очень низкой частоты, при синдроме кардиалгии – уменьшение симпатической активности, при синкопальных состояниях – снижение парасимпатического компонента ВСР [108]. С.А. Габрусенко пришел к выводу о снижении скорректированных по возрасту и продолжительности среднего интервала RR показателей ВСР при наличии любых клинических проявлений ГКМП [23]. Увеличение тяжести ХСН у больных ГКМП сопровождалось снижением общей ВСР с относительным преобладанием симпатической активности [108]. В одном из исследований показана связь снижения глобальных показателей ВСР с

увеличением пика E трансмитрального потока наполнения, а снижения низкочастотных показателей – с увеличением КСРЛЖ [23].

При ГКМП не всегда удавалось выявить связь вегетативного тонуса со степенью гипертрофии миокарда [23, 78]. Симпатикотония и нарушения циркадного ритма показали корреляцию с толщиной МЖП $>2,0$ см [8]. Средняя толщина стенок ЛЖ коррелировала со стандартным отклонением всех интервалов RR [274]. Основными предикторами снижения параметров ВСП для больных ГКМП являлись: возраст, синдром стенокардии, выраженные нарушения процессов реполяризации на ЭКГ, удлинение интервала QTc, увеличение ДЗЛК, КСРЛЖ и снижение ЭМЖП [108]. Были неудачные попытки выделить предикторы ФП по данным ВСП при ГКМП [23, 78]. Большой интерес представляет оценка циркадного индекса при ГКМП. Известно, что снижение ЦИ ниже 1,2 отражает плохой прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях, а избыточное повышение может соответствовать повышенной чувствительности к симпатической стимуляции [77].

Представляет интерес использование для оценки нарушений ВСП при ГНКМП так называемых «точек разделения»– снижение ряда параметров ВСП ниже определенных значений показало связь с увеличением сердечно-сосудистой смертности [88]. Вероятно, это позволит получить более достоверные данные о состоянии ВСП, чем анализ отдельных ее параметров.

Приведенные результаты весьма противоречивы. Большинство работ выполнены на относительно небольших выборках, без выделения пациентов с ГОКМП и ГНКМП. Остается неясным, какой именно компонент ВСП можно считать преобладающим при ГНКМП и как именно результаты ВСП связаны с другими проявлениями заболевания.

1.3.Изменения ЭхоКГ при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии

ЭхоКГ служит верифицирующим методом при диагностике и динамическом наблюдении фенотип-позитивной ГКМП [243]. При недостаточной информативности ЭхоКГ, гипертрофии верхушки, а также

для дифференциальной диагностики ГКМП и ее фенокопий показано МРТ-исследование [100]. Диагноз ГКМП базируется на выявлении гипертрофии ЛЖ (иногда – и ПЖ) без дилатации полостей при исключении других причин, способных вызвать развитие гипертрофии.

Гипертрофия миокарда при ГКМП обусловлена нарушением расположения кардиомиоцитов и увеличением их объема в результате генетически обусловленных изменений синтеза белков саркомера, а также развитием интерстициального фиброза [189, 211, 249, 293]. Выраженность фиброза определяет дисфункцию ЛЖ, опосредованно влияет на увеличение ЛП и усугубление клинических проявлений заболевания [216, 271, 388]. Предлагались различные варианты локализации гипертрофии миокарда при ГКМП [153, 286]. При любом типе (с разной частотой) встречались ГОКМП, поражение ПЖ, семейные случаи. В недавних (2010) белорусских рекомендациях по ГКМП выделено 5 вариантов локализации гипертрофии [57]. Частота различных вариантов локализации гипертрофии различна по данным разных авторов. Гипертрофия МЖП отмечена у 55 - 90% больных, верхушечная – у 1-14%, среднежелудочковая – у 1-10%, гипертрофия только боковой стенки – у 1-1,7% [14, 57]. При ГНКМП преимущественное поражение верхней трети МЖП отмечено у 37% больных, средней трети МЖП – у 44,3%, верхушки – у 19% [112]. Истинная распространенность различных вариантов локализации гипертрофии остается мало изученной. Локализация гипертрофии, по-видимому, не определяет наличие обструкции выносящего тракта ЛЖ [153, 171]. При ГНКМП могут встречаться любые из указанных типов ГЛЖ. В последнее время для описания морфологических типов ГКМП применяют следующую терминологию: «перегородочная» ГКМП – или асимметричная с сигмоидальным контуром МЖП; ГКМП с обратным контуром МЖП; ГКМП со среднежелудочковой обструкцией; апикальная ГКМП, симметричная ГКМП [166, 382]. Данные типы выделены на основании преимущественно МРТ сердца. Симметричная гипертрофия наиболее трудна для дифференциальной диагностики, поскольку подобная

ГЛЖ развивалась при АГ, ИБС, амилоидозе сердца. ПЖ, по данным МРТ, вовлекался в гипертрофию почти у 18% больных ГКМП [166]. Описанные изменения не показывали четкой связи с определенными мутациями и клиническими проявлениями. Приведенная МРТ-классификация не отличалась принципиально от предложенных ранее на основании данных ЭхоКГ. Необходимо обратить внимание на то, что при ГКМП могли иметь место выраженные отличия в толщине стенок миокарда на разных уровнях [228]. При некорректном измерении толщины (особенно в динамике) это может приводить к диагностическим ошибкам.

При описании ремоделирования ЛЖ у больных с АГ и другими «вторичными» причинами поражения миокарда использовали другую терминологию, нежели при ГКМП. Это варианты концентрической и эксцентрической гипертрофии, а также концентрического ремоделирования, выделенные с использованием показателей ОТС либо ИОТ [99]. Следует отметить, что ИОТ не учитывает ТМЖП. Вторым параметром, необходимым для оценки типа ремоделирования, является ИММЛЖ. Результат расчета ММЛЖ с помощью стандартной ЭхоКГ зависит от применяемого алгоритма. Обычно считалось, что ГКМП всегда представляет собой концентрическую гипертрофию миокарда ЛЖ с выраженной асимметрией МЖП. Мало исследований, где к ГКМП (в том числе и к ГНКМП) применяли бы общепринятые критерии оценки типа ремоделирования [50]. Есть упоминания о нахождении при ГКМП эксцентрической гипертрофии в финальную стадию заболевания, при дилатации полостей [237]. При АГ наиболее неблагоприятным считался вариант концентрической ГЛЖ [20, 53, 149]. У больных АГ типы ремоделирования (по мере развития заболевания) претерпевали эволюцию от концентрического ремоделирования к концентрической, иногда и эксцентрической ГЛЖ [93, 109, 149]. Предполагалось, что концентрическая равномерная ГЛЖ более характерна для некоторых фенотипов ГКМП [213]. Представляет теоретический и практический интерес применение к ГНКМП

принятых в настоящее время критериев типа ремоделирования миокарда и оценка полученных результатов с точки зрения связи с клинико-инструментальными проявлениями заболевания.

Общим для всех типов ГКМП считается наличие диастолической дисфункции миокарда ЛЖ [228]. Ее распространенность среди больных ГКМП составляла не менее 80% [14]. Диастолические нарушения встречались при всех формах ГКМП (в том числе при бессимптомном течении) и не зависели от выраженности ГЛЖ [21, 171, 194, 349]. Существует мнение, что в действительности при ГКМП первичны нарушения систолической функции (вследствие изменений сократительных белков саркомера), а ГЛЖ является компенсаторным механизмом, не зависящим от мутации [375]. Таким образом, диастолическая дисфункция может быть вторичной по отношению к компенсаторной ГЛЖ.

Среди показателей диастолической функции ЛЖ при ГКМП использовали в основном традиционные показатели – например, соотношение амплитуды пиков E/A МК. Однако, по современным данным, указанный параметр информативен преимущественно при сопутствующем снижении ФВ ЛЖ, что для ГКМП не характерно [86]. Поэтому его применение возможно лишь в комплексе с показателями ВПР и кровотока в легочных венах. В настоящее время для оценки диастолической функции, в том числе и при ГКМП, рекомендуют применение тканевого доплеровского исследования [310, 327]. Основным показателем при этом является соотношение E/e' . Даже при использовании тканевого доплера корреляция рассчитанного с его помощью давления заполнения ЛЖ с данными прямого измерения весьма невелика [194, 229]. Из индексированных показателей представляет интерес соотношение объема и массы ЛЖ, измеренные также с помощью тканевого доплера. Доказана хорошая взаимосвязь данного параметра с инвазивными показателями наполнения ЛЖ [183]. При ГКМП с помощью тканевого доплеровского исследования удалось выявить снижение продольного укорочения ЛЖ и

связь таких нарушений с одышкой [197, 284]. Помимо снижения амплитуды первого пика наполнения на МК, при ГКМП возможно также возникновение рестриктивного или псевдонормального типов диастолической дисфункции – с соотношением пиков E/A МК $> 1,5$. В основном это характерно для пациентов с наиболее развитой ГЛЖ при ГОКМП, хотя связь типа диастолической дисфункции с толщиной стенок оспаривается [171,194]. Частота псевдонормального варианта при ГКМП доходила до 56%, рестриктивного – до 16-56% [12, 23]. В то же время, «псевдонормальный» вариант диастолической дисфункции требует применения пробы Вальсальвы или тканевого доплеровского исследования для решения вопроса о наличии нормального или рестриктивного расслабления. Рестриктивный вариант диастолической дисфункции ЛЖ являлся предиктором тяжелой ХСН и дилатации полостей при ГКМП [23, 177, 336, 337]. Не исключена связь развития диастолической дисфункции с носительством мутаций белков саркомера и генов-кандидатов [31, 58, 147, 258]. При ГНКМП мало исследована распространенность основных типов диастолической дисфункции и их возможная связь с другими проявлениями заболевания.

Систолическая функция ЛЖ при ГКМП сохранена или даже повышена, ФВ ЛЖ обычно $>50\%$ [16]. При ГКМП большое значение придавали параметрам региональной систолической функции – таким, как снижению экскурсии и фракции утолщения различных отделов МЖП и ЗСЛЖ [153]. Вопрос систолической дисфункции при ГКМП представляет особый интерес. Лишь для ГНКМП указывают на наличие истинной систолической дисфункции со снижением ФВ при финальной стадии ГКМП – так называемой дилатационной ГКМП или Д-ГКМП [237]. Не во всех случаях падение ФВ при ГКМП сопровождалось выраженной дилатацией полостей. Понятие финальной стадии ГКМП не является синонимом дилатационной стадии. Исследования с помощью тканевого доплера и МРТ позволили выявить нарушения как локальной, так и глобальной

сократимости ЛЖ при ГКМП [21,197, 315, 375]. Представляет интерес использование при ГНКМП других параметров, отражающих сократимость стенок ЛЖ, в частности, фракции укорочения средних волокон [99]. ФУСВ рассчитывается с учетом толщины стенок ЛЖ и размера его полости. При ГНКМП указанный параметр не исследован, не ясна связь его изменений с другими проявлениями заболевания.

Таким образом, при ГНКМП имеет место диастолическая дисфункция ЛЖ, но истинная распространенность различных ее вариантов требует уточнения, как и связь указанных нарушений с прочими проявлениями заболевания. Большой интерес представляет возможная систолическая дисфункция ЛЖ при ГНКМП. Она не выявляется обычными методиками, на ее существование указывают косвенные данные, в частности, гипокинезия стенок ЛЖ. Представляет интерес исследование возможной систолической дисфункции при ГНКМП с помощью современных показателей, отраженных в международных рекомендациях. Прогностическое значение возможных систолических нарушений также представляет значительный интерес.

При ГКМП обнаруживается не только ГЛЖ, но и изменения других отделов сердца. Обычно указывается, что ЛП увеличивалось практически у всех больных ГКМП, хотя при использовании ИОЛП доля таких пациентов оказалась в пределах 26% [279, 314]. Таким образом, особенности поражения ЛП при ГКМП требуют уточнения. Увеличение ЛП при ГКМП обусловлено нарушением диастолической функции ЛЖ, величиной митральной регургитации, степенью гипокинезии МЖП, выраженностью фиброза миокарда [187, 343]. Увеличение ИОЛП является одним из маркеров диастолической дисфункции [86].

Оказывает ли увеличение ЛП влияние на клинику ГКМП в целом и ГНКМП в частности? У пациентов с прогрессирующим течением ГНКМП ИЛП оказался достоверно выше ($2,55 \text{ см/м}^2$ против $1,94 \text{ см/м}^2$ при стабильном течении) [111, 136]. При умеренной выраженности ГЛЖ отношение максимального размера ЛП к КДРЛЖ всегда повышено. Указанный параметр

(ПЖО) может служить важным предиктором прогрессирования заболевания и коррелирует с диастолической функцией [14, 56]. У больных ГКМП с увеличением поперечных размеров ЛП (и ИЛП) чаще встречались стенокардия, синкопальные состояния и ФП [313]. Размер ЛП оказался предиктором исхода заболевания при ГКМП [216], в том числе при ГНКМП [313]. Смертность была выше при размерах ЛП $>4,29$ см, что объясняется большей исходной тяжестью состояния у данных пациентов. Известна взаимосвязь тяжелой одышки и дилатации ЛП со смертностью от ХСН [175, 298, 337]. Увеличение ЛП являлось предиктором ФП – и, следовательно, смерти от инсульта [235, 271]. У молодых больных ГКМП показана связь увеличения ИОЛП с симптоматикой и степенью диастолической дисфункции [300]. Объем ЛП в большей степени, чем его размеры, коррелировал с инвазивно определяемым давлением заполнения ЛЖ [279]. В связи с этим можно вспомнить о показателе ДЗЛК – было предложено рассчитывать его исходя из размеров ЛП в систолу и диастолу по результатам стандартной ЭхоКГ. Данный параметр коррелировал с результатами инвазивных измерений давления в ЛЖ [153]. Ожидается, что увеличение ЛП должно сопровождаться нарушениями его функции при ГКМП [215]. При ГКМП выявлено нарушение подвижности стенки и нарушения сократимости ЛП, в большей степени при ГОКМП [167]. При оценке силы выброса ЛП по данным тканевого доплера при ГОКМП обнаружено увеличение данного показателя, что расценивают как повышение нагрузки на предсердие [167]. При ГНКМП такие изменения были менее выражены.

Итак, при ГКМП выявляется поражение ЛП в виде увеличения размеров полости и, по-видимому, снижения сократимости. Выраженность данных изменений при ГНКМП не ясна. Оценка структуры и функции ЛП позволяет косвенно судить о нарушениях структуры и функции ЛЖ, в том числе и о таких, которые не удастся выявить рутинными методами исследования. Связь данных изменений с другими структурно-

функциональными нарушениями при ГНКМП, а также с клиникой и прогнозом заболевания, изучена не полностью.

Доля пациентов с гипертрофией передней стенки ПЖ при ГКМП могла достигать, по некоторым данным, 44% [280]. По данным МРТ сердца вовлечение ПЖ обнаружили примерно у 33% больных [292]. У 9% пациентов при этом ТПСПЖ превышала 1 см. ГНКМП имела место у 80% из числа обследованных. Таким образом, вовлечение ПЖ в гипертрофический процесс при ГКМП в целом и ГНКМП в частности мало изучено.

Итак, поражение ПЖ при ГКМП возможно, но влияет ли оно на течение заболевания и сопровождается ли соответствующими функциональными нарушениями? Правожелудочковая недостаточность с венозным застоем в большом круге не характерна для обычного течения ГНКМП [136]. В последнее время новые методики исследования позволили доказать не только морфологические, но и функциональные нарушения ПЖ при ГКМП. Увеличение объема стромы миокарда с захватом правой части МЖП и ПЖ у молодых пациентов с ГОКМП могло быть фактором риска ВСС [30]. При проведении тканевого доплеровского исследования у 324 больных ГКМП в 71% случаев обнаружены нарушения диастолической функции ПЖ [219]. Они сочетались с выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ и легочной гипертензией. Особенно неблагоприятны рестриктивные нарушения функции ПЖ [326]. Указанные нарушения объясняли фиброзом миокарда ПЖ, что может подразумевать первичное поражение [346]. Изменения ПЖ при ГКМП могли, вероятно, носить и вторичный характер, вследствие гипокинезии МЖП [306].

Таким образом, поражение ПЖ при ГНКМП не столь редко. Оно мало исследовано с точки зрения современных критериев данного заболевания. Возможно влияние поражения ПЖ на прогноз ГНКМП. Недостаточно изучены взаимосвязи изменений ПЖ с поражением других отделов сердца, а также с клиническими проявлениями заболевания.

Исследование толерантности к ФН при ГКМП изучено недостаточно. Нагрузочные тесты при ГКМП позволяют уточнить тяжесть ХСН, риск ВСС, произвести дифференциальную диагностику [228]. Основным показанием для проб с ФН при ГКМП является оценка риска ВСС и динамики градиента обструкции при латентной ГОКМП [206, 245, 301]. Есть мнение о возможности и безопасности проведения стресс-тестов только у пациентов без выраженной обструкции [12]. ЭКГ-контроль нагрузочных проб при ГКМП затруднен ввиду исходного наличия нарушений реполяризации [52]. В связи с этим при ГКМП практикуют стресс-ЭхоКГ либо различные варианты сцинтиграфии с нагрузкой. В последние годы появились новые данные о переносимости ФН у больных ГКМП. Роль тестов с ФН при ГКМП сведена к выявлению латентной обструкции и предикторов ВСС. Между тем, нагрузочные пробы способны дать информацию и о других аспектах течения и прогноза ГКМП.

В 2002 году М.О. Чернявская провела исследование толерантности к ФН у больных КМП [150]. 89 пациентам с ГКМП проводили ВЭМ по стандартному протоколу непрерывной ступенчато-возрастающей нагрузки под контролем ЭКГ и ЭхоКГ. Переносимость нагрузок во многом определялась недостаточным приростом УО и нарушениями сократимости стенок ЛЖ. В работе Е.В. Свечникова при анализе переносимости нагрузок у 56 пациентов с ГКМП получены сходные результаты [112].

Существует исследование, посвященное связи морфологических (структурных) изменений при ГКМП и переносимости нагрузок [270]. Результаты стресс-ЭхоКГ оценивали в зависимости от типа гипертрофии миокарда у 63 больных ГКМП. Контроль пробы выполнялся с помощью тканевого доплера и оценки потребления кислорода в кардиопульмонарном тесте. Наименьшее пиковое потребление кислорода на высоте нагрузки обнаружено у 13 больных с концентрической симметричной ГЛЖ. Показана корреляция пикового потребления кислорода с объемом ЛП и показателями диастолической функции ЛЖ [270]. В

работах П.Х. Джанашия с соавт. была показана связь переносимости динамической физической нагрузки при ГКМП с падением УО, снижением сократимости МЖП и выраженностью ХСН. Интересным было заключение о связи толерантности к нагрузке с типом дисфункции ЛЖ – только диастолической при умеренной переносимости нагрузок и смешанной при низкой переносимости [34, 35]. Авторы рекомендуют выполнять нагрузочные пробы для оценки дисфункции ЛЖ при ГКМП [34, 35]. Авторы другого исследования проводили пробу с динамической нагрузкой (тредмил-тест) у 239 больных с ГКМП, из них 43% – с ГОКМП. В дальнейшем пациенты подвергались наблюдению в течение в среднем 4 лет. Предикторами осложнений и тяжелого прогноза оказались как отсутствие прироста ФВ, так и значительный ее прирост [334]. Это показывает недостаточную изученность связи нарушений сократимости при ГКМП с переносимостью нагрузок.

Итак, нагрузочные пробы при ГНКМП изучены преимущественно как механизм поиска латентной обструкции. В то же время, данные методики могут применяться как средство оценки тяжести течения и прогноза заболевания. Мало изучены взаимосвязи переносимости нагрузок и структурно-функциональных показателей при ГНКМП, в отличие от обструктивной формы заболевания.

1.4. Генетические исследования при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии

В настоящий момент ДНК–анализ мутантных генов зачастую считается «окончательным» методом диагностики ГКМП [100, 165, 287]. В то же время, исследования последних лет показывают неоднозначность такого отношения к генной диагностике ввиду сложности взаимосвязей генотипа и фенотипа при ГКМП [226, 278, 290, 330]. При аутосомно-доминантном типе наследования мутаций саркомера риск передачи мутации потомству составляет 50%. Выявление мутации у родственника первого порядка не означает развитие у него ГКМП-фенотипа. По-видимому,

постановка диагноза на основании генотипирования возможна лишь в некоторых случаях. Предлагается проведение скрининга, в том числе и генетического, всем родственникам первой степени родства больных ГКМП. Генотип-положительные, но фенотип-отрицательные родственники больных подлежат диспансерному наблюдению [52, 100, 196, 330].

Основное внимание в генезе ГКМП уделяется мутациям генов сократительных белков, которые приводят к развитию сходных фенотипов [287, 290]. Таким образом, выявить прямую связь генотипа и фенотипа достаточно сложно. Три основные мутации являются наиболее частыми (более 50% всех случаев): тяжелой цепи бета-миозина, связывающего миозин белка С, сердечного тропонина Т [100, 213]. Гипертрофический фенотип возможен и при митохондриальных мутациях [44]. Выявляются мутации *de novo*, с нарушениями в новых экзонах уже известных генов, часто без четкого наследственного анамнеза [63, 98, 378]. У одного пациента возможно сочетание двух и более мутаций [277]. Для развития ГЛЖ при ГКМП имели значение модификация генов и участие внешних факторов [236]. Наличие более одной мутации предрасполагало к более тяжелому течению ГКМП [389]. Не исключено, что носители мутаций имели более высокий риск Д- ГКМП, независимо от вида мутации [225, 273]. Судя по всему, во многих так называемых «спорадических» случаях ГКМП заболевание носило семейный характер, но у родственников его просто не удалось выявить. При семейных случаях ГКМП мутации выявляли в 60-70% случаев, при спорадических – в 10-50% [31, 181, 287, 372]. Следует сделать вывод, что рассматривать генетические изменения при ГКМП отдельно не имеет смысла. Можно говорить о генетике ГКМП в целом, поскольку необструктивный фенотип развивается независимо от мутаций.

Поскольку фенотип ГКМП может определяться сочетанием мутаций множества различных генов, в последнее время стали появляться работы о роли в развитии ГКМП генов-кандидатов или генов-модификаторов [13, 17, 58, 96]. Широко известна роль PASC в развитии АГ и ее осложнений, в том

числе и ГЛЖ. В связи с этим и при ГКМП пристальному изучению подвергаются гены, кодирующие синтез АПФ и АГТ. Для генов АПФ в основном исследуют так называемый I/D полиморфизм, причем наличие D-аллеля, в особенности генотип D/D считается неблагоприятным. Такой генотип отвечает за повышенную концентрацию АПФ в плазме [147, 148]. Отсюда следуют и практические приложения результатов генотипирования – у таких пациентов можно ожидать более высокую чувствительность к ингибиторам АПФ и сартанам [5, 61, 92]. В плане прогноза такой полиморфизм соответствует повышенному риску ИБС, АГ, нефропатии, инсульта и ВСС, развитию эксцентрического ремоделирования ЛЖ [15, 53, 143]. У больных ГКМП данный аллель, по-видимому, ассоциирован с большей выраженностью ГЛЖ и частотой ВСС [14]. Полиморфизм I/D в сочетании с полиморфизмом 1166С AGTR1 (ген рецептора 1 типа АГТ II) оказывал при ГКМП кумулятивное воздействие на фенотип, приводя к более выраженной ГЛЖ [13].

Обычно совместно с определением полиморфизмов гена АПФ оценивают и наличие полиморфизмов генов, кодирующих синтез АГТ. Известны несколько подобных полиморфизмов [13, 53]. Полиморфизмы M235T и T174M способствуют повышению АД и увеличивают риск развития острого инфаркта миокарда. Аллель M235T встречается при ГКМП чаще, чем в популяции [13]. Аллель T174M в этом плане менее изучен. Генотип T174T обычно отсутствует при концентрическом ремоделировании у больных ХСН различного происхождения [143]. Стабильное течение ГКМП соответствовало наличию полиморфизма M235T, прогрессирующее – I/D полиморфизму АПФ, в сочетании с полиморфизмами других генов, кодирующих белки RAS [13]. Не исключается потенцирующее влияние полиморфизмов белков RAS на саркомерные мутации при ГКМП [266, 287].

Выявление D-аллеля коррелировало с большим риском развития ГКМП, хотя эти данные противоречивы [119, 130]. Для генов, кодирующих АГТ (прежде всего, для M235T), показана связь с желудочковыми

нарушениями ритма и выраженностью ГЛЖ при ГКМП [13, 18]. DD-генотип определял диастолическую дисфункцию, увеличение дисперсии интервала QT и ГОКМП [18, 58]. Сочетание генотипа T235T гена АГТ и DD-генотипа гена АПФ являлось предиктором тяжелого течения заболевания [18]. При ГОКМП активность АПФ плазмы была выше, она прямо коррелировала с наличием рестриктивных и псевдонормальных нарушений диастолической функции [147,148]. D-аллель выявлен у 81,7% пациентов с ГКМП [147,148]. Наибольшая активность АПФ плазмы соответствовала генотипу D/D. У таких больных выше были ММЛЖ, ТМЖП, размер полости ЛЖ. Генотип I/D показал связь с минутным объемом и размером полости ЛЖ. У детей с ГКМП на небольшой выборке (14 больных) оценивали активность АПФ, ренина и альдостерона плазмы в сочетании с исследованием полиморфизмов гена АПФ [92]. У большинства пациентов (9 человек) присутствовал полиморфизм I/D, в 4 случаях –D/D и в 1 случае –I/I. Последний случай относился к пациенту с апикальной ГКМП. Активность компонентов РАС в плазме при ГКМП не отличалась от контроля, при ГОКМП была существенно выше. Для полиморфизма D/D показана связь с большей активностью АПФ плазмы и большей выраженностью гипертрофии миокарда. Назначение ингибиторов АПФ снижало активность АПФ плазмы.

В другом исследовании сравнивали роль полиморфизмов гена АПФ при ГКМП и гипертоническом сердце [94]. Было показано, что полиморфизм I/D при ГКМП в большей степени, чем D/D, связан с ЭКГ-признаками ГЛЖ. Необычным являлось выявление корреляции полиморфизма I/I с большей ММЛЖ, большими ТМЖП и размером ЛП. Это позволило предположить, что полиморфизм I/I при ГКМП может представлять собой аллель риска. Интересно, что при гипертоническом сердце аллель I/I практически не обнаруживали (в исследовании не было пациентов без ГЛЖ), а для полиморфизма I/D показана связь с гипертрофией МЖП. Связи с клиникой и данными ЭКГ при

гипертоническом сердце для указанных полиморфизмов выявлено не было. Все же в большинстве исследований аллелем риска признается D-аллель.

Таким образом, данные генетических исследований генов кодирующих саркомерные белки и, в особенности, генов-модификаторов весьма противоречивы. Необходимо дальнейшее изучение связи генетических полиморфизмов с клинико-инструментальными проявлениями ГКМП. Полученные данные могут иметь клиническое приложение не только при ГКМП, но и при других сердечно-сосудистых заболеваниях.

1.5. Результаты длительного наблюдения, прогноз, дифференциальная диагностика и лечение при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии

Целью длительных наблюдений при ГКМП были в основном оценки характера течения различных ее форм, а также подходы к определению критериев тяжести. Такие исследования проводились преимущественно при ГОКМП, а также на общих группах пациентов с ГКМП [12, 56, 136, 272]. Такие исследования ГНКМП немногочисленны [111]. Большой интерес среди необструктивных форм представляла апикальная ГКМП и финальная стадия ГКМП [67, 237, 264, 276].

Существуют противоречивые данные о смертности при ГОКМП и ГНКМП [12, 31, 112, 228]. Неблагоприятное течение ГКМП можно свести к следующим вариантам: 1) ВСС; 2) нарастание клинической симптоматики (нарушения ритма, стенокардия, одышка, синкопальные состояния); 3) возникновение «застойной» ХСН [52, 228]. Принципиальным является разделение ГКМП на прогрессирующий и стабильный варианты течения. Одним из первых возможность стабильного течения ГКМП отметил в своих работах И.И. Шапошник [151]. Стабильное течение заболевания наблюдали примерно у 25 -59% больных [23, 56, 112]. Чаще всего у таких пациентов отсутствовали жалобы (либо они появлялись поздно в процессе наблюдения), незначительны изменения ЭКГ, не было факторов риска ВСС и диастолической дисфункции ЛЖ [16]. В одной из работ показано, что ГНКМП

характеризовалась менее стабильным течением [159]. Таким образом, характеристики стабильного течения заболевания, особенно при ГНКМП остаются спорными.

Большой интерес представляют различные варианты прогрессирующего течения ГКМП, отмеченного у 30-55% больных [12, 130]. Многие исследования в этой области направлены, прежде всего, на выделение предикторов прогрессирования [56, 112, 312]. Предлагается выделять прогрессирование с развитием диастолической дисфункции, с развитием синдрома ангинозных болей, с учащением синкопальных состояний [12]. Прогрессирование заболевания могло проявляться нарастанием среднего ФК ХСН. Выделены следующие варианты развития ХСН при ГКМП [140, 299]: развитие ФП (30% исследованных больных); дилатационное ремоделирование (28%); тяжелая обструктивная форма (22%); рестриктивная дисфункция ЛЖ (с умеренной ГЛЖ, размерами ЛП >45мм, сниженной ФВ и нормальными размерами ЛЖ, с признаками диастолической дисфункции – 14% больных); ГНКМП с синусовым ритмом – 6% больных. Появление ФП (у 10-28% больных) выделяли как особый вариант прогрессирования [19, 235, 361]. ФП чаще сопровождала дилатационную фазу ГКМП, которая сама по себе представляла особый вариант прогрессирования [100, 228, 237]. Факторы риска ФП – увеличение размеров ЛП, возраст, тяжесть ХСН, увеличение продолжительности зубца Р и пароксизмы наджелудочковых тахикардий [14].

Предикторами развития диастолической дисфункции при ГКМП считались выраженная ГЛЖ, интерстициальный фиброз, возможно, выраженность обструкции выносящего тракта ЛЖ [175, 194]. Рестриктивный тип диастолической дисфункции на фоне малого размера полости ЛЖ был ассоциирован с более тяжелой ХСН и плохим прогнозом [183, 295]. Прогрессирование ГКМП проявлялось в 28-30% случаев усугублением диастолической дисфункции, преимущественно при ГОКМП [136,337].

Выделяли вариант прогрессирования в виде нарастания ангинозных болей [16, 136]. Синдрому стенокардии при ГКМП уделяется недостаточно внимания. Во многом это связано с его атипичным характером. Нарушения реполяризации, присутствующие на ЭКГ покоя или выявляемые при СМ ЭКГ, практически не коррелировали с нарушениями коронарного кровотока [14]. Тем не менее, присутствие нарушений реполяризации считалось важным предиктором клинического прогрессирования заболевания [240]. Не исключено, что данные нарушения отражали безболевою ишемию миокарда.

Столь же мало исследован другой вариант прогрессирования ГКМП – учащение синкопальных состояний. В динамике при ГКМП появление синкопальных состояний отмечено у 7,8% больных [136]. В молодом возрасте синкопальные состояния являлись фактором риска ВСС [228, 366]. Выяснение конкретного механизма синкопального состояния может оказаться практически невозможным. Действительно, синкопальные и предсинкопальные состояния имели место и при ГНКМП [112]. Некоторую роль в развитии обмороков при ГКМП могли играть вегетативные расстройства (например, нарушения хронотропной функции) [228].

Особый интерес представляет «конечная стадия» ГКМП. Это состояние называют также терминальной стадией или дилатационной стадией («дилатационная ГКМП» – Д-ГКМП). Изначально такую динамику заболевания описывали как переход ГКМП в дилатационную КМП [151]. Однако более правильным является сохранение за указанным состоянием термина «ГКМП» с обозначением соответствующей стадии. Такие изменения впервые в России были описаны И.И. Шапошником с соавт. [151]. Переход ГКМП в Д-ГКМП, по разным данным, отмечен у 2-20% больных [136, 209, 225, 242]. Фактором риска трансформации могут быть рестриктивная диастолическая дисфункция, меньший размер полости ЛЖ в систолу, исходно более высокая ФВ, большая толщина стенок ЛЖ, увеличение ПЖО, некоторые саркомерные мутации [56, 178, 237]. Сейчас под терминальной или конечной стадией ГКМП понимают не только Д-

ГКМП, но и падение ФВ без дилатации полостей [16, 337]. Это следует иметь в виду при анализе литературных данных, поскольку частота собственно Д-ГКМП существенно ниже, частоты случаев тяжелой систолической дисфункции. Не исключено, что у ряда больных с таким вариантом течения заболевания имел место латентно текущий миокардит [335]. В настоящее время большое значение придается объему фиброза миокарда, существенно большему при систолической дисфункции. Систолическая дисфункция является фактором риска ВСС [346].

Наиболее трагичным вариантом неблагоприятного течения ГКМП является ВСС. Среди ее главных причин преобладали ЖТ [52, 100, 141, 228]. Частота ВСС невелика и составляла примерно 1%. У молодых больных она могла быть выше, чем у лиц старших возрастов [31, 125, 213]. Считается, что ВСС характеризует преимущественно ГОКМП [159]. Однако для асимптомных пациентов с ВСС не характерна выраженная гипертрофия миокарда и наличие градиента обструкции [14]. В Европейские рекомендации 2014 года включена математическая модель расчета 5-летнего риска ВСС, с учетом вошедших в модель параметров, можно предполагать связь ВСС прежде всего с ГОКМП [100].

Перечисленные выше варианты прогрессирования ГКМП, несомненно, важны для определения тактики ведения пациентов, поскольку в ряде случаев врачебное вмешательство может предотвратить либо отсрочить гибель больного.

Однако, говоря о прогрессировании ГКМП, нельзя оставить в стороне и другие его варианты. Например, можно ли считать прогрессированием заболевания учащение жалоб, не относящихся к перечисленным выше? У пациента могут появиться кардиалгии, субъективно неприятные ощущения, связанные с нарушениями сердечного ритма («аритмические» жалобы – перебои в работе сердца, сердцебиения). С точки зрения пациента, нарастание таких проявлений может расцениваться как прогрессирование заболевания. Отмечено преобладание пациентов с отрицательной

динамикой структурно-функциональных показателей среди больных с увеличением числа жалоб [56,112, 136].

На основании данных ЭКГ и ЭхоКГ были предприняты попытки выработать новые подходы к определению тяжести ГКМП и ее прогноза, в основном при высоком риске ВСС [52, 191, 324]. Субъективные ощущения у больных ГКМП не всегда отражают тяжесть заболевания, однако есть мнение, что обилие жалоб при ГКМП соответствует тяжести заболевания и выраженности гипертрофии [166, 218]. Следовательно, для определения степени тяжести и прогноза ГКМП желательно опираться как на клинические, так и на инструментальные данные. Из них большее значение следует уделять ЭКГ и ЭхоКГ, как наиболее доступным и информативным. Использование ЭКГ для установления тяжести ГКМП проблематично ввиду частого несоответствия ЭКГ-изменений и истинной выраженности ГЛЖ. При наличии выраженных изменений ЭКГ клинические проявления могут быть также более выражены [179, 200, 297]. Большее значение имеет частота желудочковых аритмий и ФП [214, 223, 361].

Представляется весьма важным определение критериев, позволяющих уточнить степень тяжести заболевания на основании ЭхоКГ. Предложены балльные системы оценки тяжести гипертрофии по различным сегментам ЛЖ [194, 220]. Несомненно, больные с более выраженной ГЛЖ отличались тяжелым течением и плохим прогнозом [37, 166, 347]. ГНКМП в этом отношении мало изучена. Увеличение ПЖО $\geq 1,1$ соответствовало более тяжелому прогнозу [12]. Многие исследования посвящены роли увеличения ЛП (в том числе и ИОЛП) в прогнозе ГКМП [161, 180]. Распространение гипертрофии на свободную стенку ПЖ соответствовало большей выраженности гипертрофии вообще, что способствовало худшему прогнозу [30]. Предиктором неблагоприятного прогноза при ГКМП считался рестриктивный вариант диастолической дисфункции. Связь указанных нарушений с исходами заболевания отмечена различными авторами [295, 336].

В белорусских рекомендациях по диагностике и лечению ГКМП [57] предлагались предикторы ВСС, предикторы кардиальной смертности и прогрессирования ХСН. В число предикторов кардиальной смертности вошли тяжелая ХСН (III-IV ФК), сопутствующая тяжелая ИБС (стенокардия III-IV ФК), стенозы коронарных артерий $>75\%$ и крупноочаговый постинфарктный кардиосклероз, сопутствующая высокая АГ, инсульты в анамнезе. Для риска прогрессирования ХСН выделены следующие предикторы – легочная гипертензия >30 мм рт.ст., ЛП $>4,5$ см и ПЖО >1 , постоянная или персистирующая ФП, митральная регургитация >3 степени и рестриктивная диастолическая дисфункция. Предикторы кардиальной смертности включали в себя признаки сопутствующей кардиальной патологии и их выявление требовало проведения дифференциальной диагностики, за исключением случаев генетически доказанной ГКМП.

Были предложены различные методики стратификации риска ГКМП на основании синтеза данных клиники, ЭКГ покоя, ЭхоКГ. Обычно такие исследования завершаются построением математической модели [155]. Недавно белорусскими авторами предложены математические модели для прогнозирования характера течения ГКМП [56]. Такие модели созданы для варианта с прогрессированием ХСН, с прогрессированием симптоматики в целом и для стабильного течения заболевания, на основании предикторов, упомянутых выше. Стабильное течение характеризовалось градиентом обструкции в покое <30 мм рт.ст. (то есть, признаками ГНКМП) и гипертрофией миокарда <3 см. Из приведенных данных видно, что предложенные предикторы не являлись абсолютными.

Известно большое число заболеваний, проявляющихся развитием ГЛЖ, в том числе и асимметричной. Это, прежде всего, стеноз устья аорты различного происхождения, АГ, ИБС и ряд наследственных заболеваний [213, 228]. Существенные трудности может представлять дифференциальная диагностика поражения сердца при АГ и ГКМП. В целом оба заболевания могут служить примером концентрического ремоделирования миокарда.

Однако, при АГ развитие тяжелой ХСН, по-видимому, наступает быстрее, чем при ГКМП. Анамнестические данные (гипертензивный анамнез) не всегда могут оказать помощь в диагностике. В ряде случаев ГКМП (до 23%, по некоторым данным) отмечено возникновение АГ [72, 126,160]. Возраст пациента не может служить дифференциально-диагностическим признаком ввиду «омоложения» АГ, с одной стороны, и относительно неплохой выживаемости при ГКМП – с другой. Изменения ЭКГ, столь характерные для ГКМП, могут встречаться и при АГ. При ГКМП локализация нарушений реполяризации может быть специфичной, затрагивая преимущественно область передней стенки и перегородки [14]. Ряд исследователей указывает частоту асимметричной ГЛЖ при АГ до 47% [125]. Не исключено, что асимметрия ГЛЖ более характерна для ранних стадий АГ. Важным диагностическим признаком ГКМП обычно считается гипертрофия ПЖ [126]. Некоторые авторы отмечали частое поражение ПЖ при АГ [156]. Для АГ были характерны нарушения продольной систолической функции, коррелирующие с типом ремоделирования, суточным профилем АД, стажем АГ, уровнем липидов плазмы [32]. Для ГКМП отмечено нарушение сократимости и в негипертрофированных участках миокарда, а также снижение продольной функции ПЖ [32]. КА гипертрофии и степень систолической деформации предлагались как дифференциально-диагностические критерии, позволяющие различать ГЛЖ при АГ и ГКМП [257].

Согласно Европейским рекомендациям по ГКМП 2014 года, за АГ свидетельствуют нормальная ЭКГ либо присутствие только вольтажных критериев ГЛЖ. Следует заметить, что это вызывает сомнения, поскольку при выраженной ГЛЖ на фоне подтвержденной АГ традиционно описывали нарушения реполяризации. Регресс ГЛЖ на фоне адекватного контроля АД свидетельствует в пользу гипертонического сердца. Данный критерий, по-видимому, можно считать наиболее значимым, хотя в реальной практике его удается наблюдать нечасто. В пользу ГКМП может свидетельствовать наследственный анамнез, поражение ПЖ, выраженная ($\geq 1,5$ см)

гипертрофия миокарда, тяжелые нарушения диастолической функции; выраженные нарушения реполяризации и атипичные зубцы Q на ЭКГ [100]. По отдельности указанные признаки не являются абсолютными.

Выраженная ГЛЖ с диастолической дисфункцией достаточно часто имеет место при ИБС [74]. Развитие асимметричной ГЛЖ весьма характерно для больных, перенесших нижний ОИМ [157]. Асимметричная ГЛЖ при ИБС обнаружена у 5,8 - 6,6% больных, она преобладала у мужчин старших возрастов, сочеталась с ожирением, более тяжелой ХСН, большей частотой инфарктов миокарда, АГ [74, 267]. У больных пожилого возраста ГКМП может сочетаться с возрастными атеросклеротическими изменениями [65]. По некоторым данным, с возрастом при ГКМП происходило изменение геометрии ЛЖ с уменьшением кривизны МЖП и сужением полости ЛЖ [126]. Таким образом, складывается впечатление о большей равномерности гипертрофии. Дифференциальная диагностика ИБС и ГКМП исследована меньше, чем дифференциальная диагностика ГКМП и гипертонического сердца. Вероятно, это объясняется эффективностью применения методик оценки коронарного кровотока для такой диагностики.

В исследовании Е.П. Гладышевой [27] предложена математическая модель дифференциальной диагностики ГКМП и других заболеваний, сопровождающихся ГЛЖ. Недостатком системы была ее сложность для практического применения. Предложены и другие модели дифференциальной диагностики ГКМП и гипертонического сердца. Одна из таких методик предполагала применение теста с динамической физической нагрузкой [68]. При АГ переносимость физической нагрузки оказалась выше, чем при ГКМП. В то же время, при ГКМП на пике нагрузки был ниже уровень САД, дольше время восстановления. Наиболее частой причиной прекращения теста при ГКМП являлась одышка (38%, при АГ – 4%), НРС при нагрузке отмечены при ГКМП в 12,5% случаев, при АГ их не было. Данные предикторы вошли в состав формулы для дифференциальной диагностики, наряду с неадекватной реакцией АД на нагрузку,

нарушениями реполяризации и стенокардией при нагрузке. Описанная модель позиционируется как более простая, чем упомянутая выше, но главный ее недостаток – необходимость проведения нагрузочной пробы. Для практического врача важно исключить прежде всего наиболее распространенные причины гипертрофии миокарда – АГ и ИБС с помощью относительно несложных диагностических процедур.

Стратегия лечения ГКМП в настоящий момент определяется характером ее течения [52, 100, 228]. Бессимптомным пациентам лечение медикаментами обычно не назначали [288, 289]. Лечение ГКМП остается преимущественно симптоматическим [213]. Основу терапии ГКМП составляют препараты с отрицательным инотропным действием. Это β -блокаторы и антагонисты кальция группы верапамила. Четких данных о положительном влиянии данных препаратов на прогноз заболевания нет, несмотря на длительный опыт их использования [469]. В Рекомендациях 2011 года данная группа препаратов предлагается для лечения обеих форм ГКМП при наличии одышки или стенокардии [228]. ББ оказывали хороший симптоматический эффект в отношении одышки, сердцебиений, стенокардии у 30-70% больных ГКМП [31]. Это связано с уменьшением потребности миокарда в кислороде. Не исключено, что с точки зрения влияния на диастолическую функцию (конкретно – на изоволюмическое расслабление) в отсутствие обструкции ББ не оказывали положительного эффекта [14]. В связи с этим вопрос о необходимости их применения при ГКМП остается открытым, хотя в существующих рекомендациях их использование показано при обеих формах ГКМП [52, 213, 344]. Регрессия гипертрофии миокарда на фоне лечения ББ при ГКМП и рост выживаемости не доказаны [31]. Есть данные о возможном профилактическом действии ББ в отношении ВСС [367]. Эффект от приема ББ может определяться при ГКМП присутствием мутаций генов β -адренорецепторов (ADRB1)[60].

Кардиоселективные ББ при ГКМП, возможно, не имеют преимуществ перед неселективными ввиду необходимости назначения высоких доз, что

приводит к развитию гипотонии и брадикардии [228]. Бисопролол показал положительный эффект в отношении ишемии миокарда при ГКМП у 75% больных [55].

Симптоматический эффект верапамила при ГКМП отмечен у 65-80% больных [31]. Верапамил лишен большинства побочных эффектов, свойственных неселективным β -блокаторам, что позволяет использовать его при наличии противопоказаний к их применению [14, 228]. При ГНКМП с высоким давлением в ЛП в ответ на прием верапамила описано развитие отека легких из-за отрицательного инотропного действия [31]. Основным показанием к применению верапамила при ГКМП некоторыми авторами считается ГНКМП с диастолической дисфункцией [12]. Это связано с положительным влиянием препарата на диастолическую функцию ЛЖ, в том числе и на региональном уровне, что доказано инвазивными исследованиями. Есть данные о положительном влиянии верапамила на симптоматику ГНКМП, в том числе и уменьшение ФК ХСН по результатам теста с физической нагрузкой у 60% пациентов [136]. Данный препарат уменьшал количество приступов стенокардии и устранял преходящие дефекты перфузии при ГКМП у 70% пациентов [344].

В работе С.А. Габрусенко приведены данные о проспективном наблюдении более 100 больных ГКМП [23]. Пациенты были рандомизированы на 3 сопоставимые группы (атенолол, либо изоптин-ретард, либо соталол). В последнем случае у пациентов исходно имелись тяжелые желудочковые нарушения ритма. Клиническое улучшение было отмечено соответственно у 77%, 72% и 83% пациентов каждой группы. Показатели качества жизни улучшились на 25, 32 и 34% соответственно. Во всех группах достоверно снизилась ЧСС, отмечена положительная динамика показателей перфузии миокарда и диастолической функции. Таким образом, терапия ББ и верапамилем в одинаковой степени оказывала положительный эффект на клинические проявления и показатели функции сердца при ГКМП. Данный автор отметил снижение показателей ВСР на фоне лечения

ББ и верапамилем, что не сопровождалось ухудшением клинко-гемодинамического состояния. Терапия бисопрололом и верапамилем снижала уровень натрийуретических пептидов плазмы.

Одним из главных проявлений ГКМП являются НРС. В то же время, антиаритмический эффект ББ и верапамила невелик. Нет четких данных о положительном влиянии указанных препаратов на частоту ВСС, несмотря на результаты отдельных исследований. В связи с этим ряду пациентов показано назначение антиаритмических препаратов. В качестве антиаритмического препарата выбора предлагают либо амиодарон, либо дизопирамид (ритмилен) [228]. Для контроля ритма при ФП рекомендованы ББ или недигидропиридиновые антагонисты кальция либо амиодарон [213].

В последнее время появились новые данные об эффективности препаратов, влияющих на РАС при ГКМП [5, 100]. Наиболее перспективным является использование сартанов и иАПФ при ГНКМП. При назначении лозартана в дозе 100 мг в сутки у 20 больных ГНКМП в течение полугода выявлено снижение ММЛЖ на 5% [359]. При использовании комбинации лозартана, спиронолактона и ББ в течение года отмечено замедление прогрессирования Д-ГКМП, уменьшение объема фиброза миокарда [61, 54]. У 73 пациентов (из них 49 – с ГНКМП) прием лозартана в течение года привел к снижению ИММЛЖ. Наибольший эффект отмечен при наличии D – аллеля гена АПФ и полиморфизмов AA и AC гена АГТ. Особенностью указанного исследования было сочетание АГ и ГКМП у 62 больных из 73 [61]. Сходные данные известны для других сартанов [52, 69, 117, 123].

Итак, при подборе терапии у пациентов с ГНКМП возможен учет существующих мутаций, в том числе и генов, кодирующих белки РАС. В то же время, до сих пор нет четких данных о значимом улучшении прогноза заболевания при любом варианте медикаментозного лечения. Это связано как с малым размером исследованных выборок, так и с малосимптомным течением заболевания у большинства пациентов.

Таким образом, ГНКМП представляет собой существенно менее изученную, по сравнению с ГОКМП, форму ГКМП. Неясны особенности клинических проявлений данного заболевания, включая неврологические, их связь со структурно-функциональными изменениями. Существенный интерес представляет оптимизация ЭКГ-диагностики ГНКМП. При этом необходимо уточнить ряд моментов, касающихся как информативности ЭКГ покоя, так и роли СМ ЭКГ при ГНКМП. Мало изучены изменения вегетативной регуляции при ГНКМП, в том числе и с использованием современных подходов к нормативам ВСР, таких как «точки разделения». Особенно важным представляется выявление взаимосвязей параметров ВСР как с клиническими проявлениями, так и со структурно-функциональными нарушениями при ГНКМП. Роль ЭхоКГ в диагностике ГНКМП остается ведущей, но мало исследованы, с точки зрения современных критериев, особенности ремоделирования миокарда, а также вопросы, касающиеся поражения других отделов сердца, помимо ЛЖ. Теоретическое и практическое значение имеет оценка взаимосвязи переносимости динамической физической нагрузки при ГНКМП с данными других методик исследования. Необходимы дальнейшие исследования вопросов дифференциальной диагностики при ГНКМП, в особенности с гипертрофией миокарда при АГ и ИБС, как наиболее часто встречающейся в практике. Стремительное развитие в последние годы генной диагностики ГКМП требует проведения исследований особенностей генетического спектра ГНКМП, в том числе и по генам RAS, ввиду практической значимости выявления данных мутаций.

Большой интерес представляет анализ результатов длительного наблюдения диспансерной группы при ГНКМП, в том числе и с учетом результатов медикаментозной терапии. Это позволит выработать критерии дифференцированного подхода к различным вариантам течения заболевания.

Глава 2. Клиническая характеристика больных гипертрофической необструктивной кардиомиопатией и методы исследования

2.1. Характеристика больных обследованной группы

Обследование больных в ходе выполнения данной работы осуществлялось в рамках диспансерного наблюдения указанной группы, выполнявшегося в 2002–2014 годах, с учетом результатов наблюдения за предыдущие годы.

Для инструментального обследования использовали технические возможности отделения функциональной диагностики терапевтического стационара Ордена Трудового Красного Знамени Городской клинической больницы № 1 г. Челябинска. Исследование выполняли в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. На проведение исследования получено заключение этического комитета ЮУГМУ (ранее ЧелГМА, протоколы заседания Этического комитета № 3 от 02.03.2010 и №9 от 24.09.2015).

Дизайн исследования. Для первого этапа исследования – описательное исследование по типу «поперечного среза» (cross-section), сравнение групп «случай-контроль» (группы ГНКМП, ГОКМП, норма, АГ и/или ИБС). Данный этап исследования имел целью выделение основных клинико-инструментальных особенностей ГНКМП в сравнении с группами контроля, особое внимание уделяли критериям дифференциально-диагностического подхода при сравнении ГНКМП и ГЛЖ при АГ и/или ИБС. В генетическом исследовании, входившем в указанный этап, сравнивали выявление изучаемых генетических полиморфизмов в общей группе больных ГКМП (включавшей пациентов с ГНКМП, ГОКМП и их родственников без фенотипа заболевания) и в группе пациентов с АГ и/или ИБС.

Для второго этапа исследования – описательное исследование по типу проспективного наблюдения без группы сравнения. При этом наблюдению подвергались 97 больных ГНКМП.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

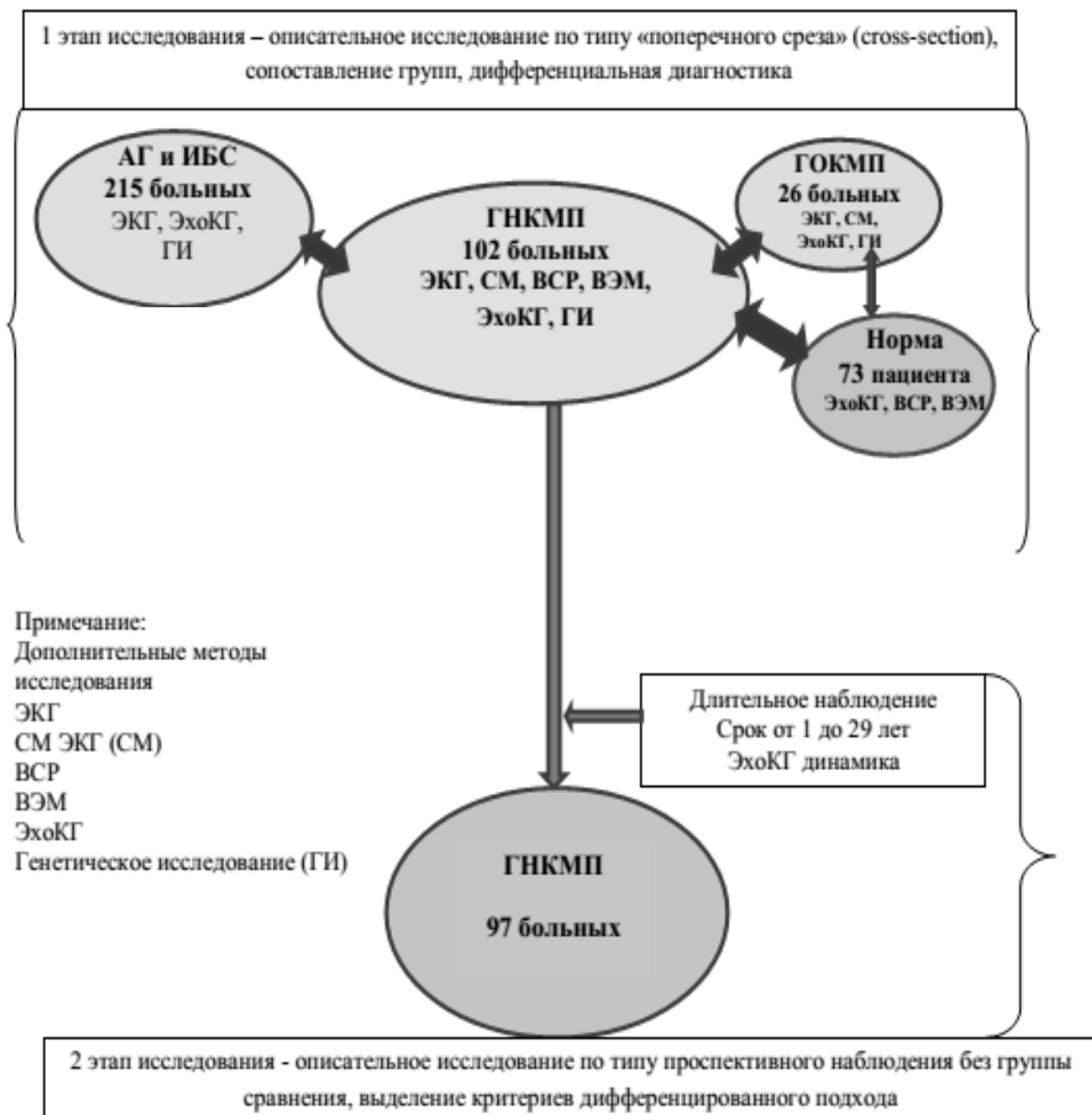


Рисунок 1. Дизайн исследования

Всего в исследование взяты 102 пациента с ГНКМП. 44 (43%) женщин и 58 (57%) мужчин, со средним возрастом $42,5 \pm 1,52$ года ($M \pm \sigma$).

Семейная форма ГНКМП по анамнестическим данным выявлена у 12 (11 %) человек. По возрасту начала (выявления) заболевания больные распределялись следующим образом: до 39 лет – 65 (64%) человек, 40 лет и старше – 35 (36%) человек. Признаки ХСН I ФК установлены у 45 (44%)

человек, II ФК – у 43 (42%), III ФК – у 14 (14%) больных. Признаков ХСН IV ФК не обнаружено. Не предъявляли жалоб 6 (5,9%) пациентов.

Первую группу сравнения составили больные с ГОКМП: 20 пациентов с ВТГ ЛЖ в покое ≥ 30 мм рт.ст. и 6 пациентов со скрытой обструкцией выносящего тракта ЛЖ (то есть, с увеличением ВТГ при динамической физической нагрузке >30 мм рт.ст.). Из их числа мужчин – 10, женщин – 16, средний возраст – $40,3 \pm 2,59$ года ($M \pm \sigma$), по сравнению с ГНКМП $p = 0,46$.

Диагноз ГКМП устанавливали согласно существующим рекомендациям [52, 57, 100, 228] путем исключения других заболеваний, которые могли привести к гипертрофии и дисфункции миокарда.

Критерии включения в исследование для описанных выше групп – наличие признаков ГКМП:

- Толщина миокарда ЛЖ в одном или нескольких сегментах $\geq 1,5$ см по результатам визуализации;
- Отсутствие признаков других заболеваний, которые могли привести к гипертрофии, то есть отсутствие объяснения появления ГЛЖ повышением нагрузки и давления;
- Для ГНКМП – наличие критериев ГКМП без признаков обструкции желудочков (ВТГ ЛЖ ≤ 30 мм рт. ст.), а также без переднесистолического движения створки МК, без среднесистолического прикрытия створок АК;
- Для верхушечной формы ГНКМП – гипертрофия миокарда ЛЖ преимущественно в области верхушки с характерными изменениями на ЭКГ (гигантские отрицательные Т в левых грудных отведениях);
- Для ГОКМП – наличие критериев ГКМП с признаками обструкции желудочков (ВТГ ЛЖ >30 мм рт. ст. в покое или при провокации), наличие переднесистолического движения створки МК и/или среднесистолического прикрытия створок АК;

Критерии невключения: указание на наличие в анамнезе данных об АГ, ИБС, а также признаки другой кардиологической патологии (врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии на фоне заболеваний других органов), способной привести к развитию гипертрофии и дисфункции ЛЖ, в том числе фенокопий ГКМП (метаболические, митохондриальные, нервно-мышечные заболевания, синдромы мальформаций, инфильтративные, эндокринные заболевания).

Критерии исключения: выявление признаков перечисленной другой кардиологической патологии в ходе длительного наблюдения.

В 57 случаях, сложных для диагностики, пациентам с ГНКМП выполняли инвазивные исследования: 36 больным проведено зондирование полостей сердца, у 11 больных выполнена КАГ, у 10 – зондирование и КАГ. Инвазивные исследования выполняли на базе ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница №1», а также на базе ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России. При этом для подтверждения диагноза ГНКМП учитывали, помимо перечисленных выше критериев, отсутствие значимых стенозов коронарных артерий по данным инвазивных исследований. В 2 случаях пациентам выполняли МРТ сердца без контрастного усиления с целью уточнения локализации и выраженности гипертрофии миокарда при апикальной форме ГНКМП. Исследование проводили на базе МРТ-лаборатории диагностической клиники ООО «Поиск». В 3 случаях с целью уточнения наличия нарушений перфузии миокарда и/или миокардитических очагов проводили ЭКГ-синхронизированную ОФЭКТ (GATED-SPECT) миокарда с ^{99m}Tc – тетrafosмином. Исследование проводили на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО «РЖД».

В качестве контрольной группы обследованы 73 человека без кардиологической патологии, из них 45 мужчин и 28 женщин, средний возраст в группе контроля составил $35,6 \pm 11,2$ года ($M \pm \sigma$, при сравнении с группой ГНКМП $p = 0,06$). Критерии включения – отсутствие клинических проявлений и объективных признаков любой кардиологической патологии,

отсутствие данных о занятии профессиональным спортом. Критерии невключения – наличие признаков кардиологической патологии по анамнестическим данным и результатам объективного, в том числе инструментального, исследования, указание на занятия профессиональным спортом. Критерии исключения – выявление признаков любой кардиологической патологии в ходе обследования.

В группу сравнения вошли 215 пациентов без ГКМП: всего 108 (50%) мужчин и 107 (50%) женщин, средний возраст $49,6 \pm 12,0$ года ($M \pm \sigma$). Из их числа с АГ – 140 (65%), с ИБС – 75 (35%) человек, сочетание АГ и ИБС имело место у всех пациентов с ИБС. Из 140 пациентов с АГ ГБ I стадии имела место у 9 (6,5%) больных, II стадии – у 129 (92%), III стадии при наличии перенесенного ОНМК – у 2 (1,5%) пациентов. Из 75 пациентов с ИБС стенокардия напряжения I ФК установлена у 7 (9,3%) пациентов, II ФК – у 49 (65%), III ФК – у 11 (15%), постинфарктный кардиосклероз – у 8 (10,7%) пациентов. Признаки ХСН I ФК установлены у 46 (61%) человек, II ФК – у 22 (29%), III ФК – у 7 (10%).

Диагноз ГБ устанавливали согласно существующим клиническим рекомендациям [39,149]. Диагноз ИБС устанавливали на основании клинической картины (типичные приступы стенокардии), результатов нагрузочных проб, у 20 пациентов проводили коронароангиографию [38,39]. Критерий включения – наличие АГ и/или ИБС, возраст 18 – 65 лет. Критерии невключения – IV ФК ХСН и IV ФК стенокардии, острый коронарный синдром, в том числе острый инфаркт миокарда (как Q-ИМ, так и не-Q-ИМ), признаки другой кардиологической патологии (врожденные и приобретенные пороки сердца, КМП на фоне заболеваний других органов), способной привести к развитию гипертрофии и дисфункции ЛЖ. Критерии исключения – выявление признаков перечисленной другой кардиологической патологии в ходе обследования. В зависимости от поставленной задачи, производилась выборка из указанной группы сравнения, подгруппы сравнения для различных методик исследования охарактеризованы ниже.

Методы клинического исследования

Исследование больных начинали со сбора подробного анамнеза. Выясняли время появления первых жалоб, возможную их связь с другими заболеваниями (инфекции, интоксикации различного происхождения, ИБС). Особое внимание обращали на наличие в анамнезе указаний на эпизоды повышения АД и их соотношение во времени с появлением первых жалоб и обнаружением изменений на ЭКГ и ЭхоКГ. Учитывали также возможную легочную патологию (особенно у курящих больных). Для уточнения наследственного анамнеза выясняли возможные заболевания родителей пациентов, а также братьев и сестер. По возможности, при расспросе уточняли причины смерти родственников (с целью выявления анамнеза ВСС).

ФК ХСН устанавливали согласно существующим в национальных Рекомендациях критериям [86, 102]. Для оценки выраженности ХСН применяли также опросник шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) [86]. Данная методика была избрана ввиду возможности ее оценки в динамике по анамнестическим данным, поскольку часть пациентов была обследована ретроспективно. Тест 6-минутной ходьбы не применяли, поскольку у пациентов при длительном наблюдении изначально он не проводился (наблюдение начато до внедрения указанного теста в практику).

Для удобства расчетов применяли также оценку среднего ФК ХСН в группах, рассчитанного как среднее арифметическое значений ФК ХСН пациентов группы. Поскольку среди клинических проявлений у пациентов с ГКМП присутствовали жалобы, не входящие в опросник ШОКС (кардиалгии, синдром стенокардии), нами был использован показатель «среднего числа жалоб», то есть каждый вид жалоб принимали за 1 балл и конкретный больной характеризовался суммой баллов.

Для уточнения наличия ХСН в 30 случаях ГКМП проведено исследование содержания NT-proBNP. Использовали коммерческую тест-систему Roche CARDIAC proBNP+ 05533643 (Roche Diagnostics GmbH,

Germany), кат № 05533643 199. Исследование выполнялось согласно инструкции на тест-систему [124]. Диапазон измерений: 60 – 3000 пг/мл. Значения выше или ниже этого диапазона отображаются как “HI” («Высокое») or “LO” («Низкое»). Результат оценивался через 12 минут. Оценка результатов: исключение для хронической СН: < 125 пг/мл; исключение для острой СН: < 300 пг/мл. Рассмотрение возрастной стратификации пороговых значений: для возраста < 50 лет – более 450 пг/мл, возраста 50-75 лет – более 900 пг/мл, возраста > 75 лет – более 1800 пг/мл.

Клиническая характеристика больных ГНКМП

Преобладали жалобы, характерные для ГКМП в целом – кардиалгии, эпизоды синкопальных состояний, нарушения ритма, стенокардия. В большинстве случаев клиника ХСН носила "левожелудочковый" характер, проявляясь одышкой при различной степени физической нагрузки.

При оценке клинических проявлений под кардиалгиями понимали боли в грудной клетке (преимущественно в прекардиальной области), вне связи с физической или эмоциональной нагрузкой, обычно ноющего либо колющего характера, длительностью от секунд до нескольких часов. Указанные жалобы как отдельное клиническое проявление рассматривают некоторые авторы, несмотря на то, что в Европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению ГКМП болевой синдром в грудной клетке не разделяется на стенокардию и кардиалгии. В то же время, в качестве синдрома стенокардии у исследованных пациентов рассматривали боли в грудной клетке, соответствующие общепринятым критериям типичной либо атипичной стенокардии, приведенным в соответствующих клинических рекомендациях.

Под «аритмическими» жалобами понимали неприятные ощущения, связанные с нарушениями сердечного ритма – сердцебиения, перебои в работе сердца. В данном случае речь идет именно о субъективном восприятии пациента, вне связи с объективным выявлением нарушений сердечного ритма инструментальными методами.

Основные клинические проявления у больных ГНКМП (при исходном осмотре) и ГОКМП отражены в таблице 2.1. Как видно из таблицы, при ГОКМП несколько чаще встречалась ХСН III ФК, при ГНКМП – I ФК. При ГОКМП оказались более характерны синкопальные состояния и кардиалгии. Статистически значимых различий между группами не найдено.

Таким образом, при первоначальном клиническом анализе не отмечено четкой зависимости клинической картины от формы ГКМП. Семейная форма статистически значимо чаще отмечена при ГОКМП, однако и при ГНКМП она имела место в 12 случаях. Длительность или стаж заболевания (с учетом времени наблюдения, с момента первого контакта с медицинским работником или указания на появление первых клинических проявлений) >10 лет – у 50 (49%) больных, ≤10 лет – у 52 (51%), составила от 1 до 40 лет (11,8 ±10,4 года, M±σ).

Объективный осмотр проводили по общепринятой схеме. При аускультации сердца отмечали наличие или отсутствие изменения тонов, наличие или отсутствие шумов. Всем больным проводили контроль АД по стандартной методике согласно существующим рекомендациям [148].

Таблица 2.1– Клиническая характеристика больных ГНКМП и ГОКМП

Параметр	ГНКМП (n = 102)	ГОКМП (n = 26)	Сравнение групп
Качественные показатели, число (доля) больных			χ^2
Семейная форма	15 (15%)	9 (35%)	5,39*
ХСН I ФК	45 (44%)	9 (35%)	0,77
ХСН II ФК	43 (42%)	8 (31%)	1,12
ХСН III ФК	14 (14%)	5 (19%)	0,50
«Аритмические» жалобы	52 (51%)	14 (54%)	0,07
Сердечная астма	7 (6,9%)	3 (12%)	0,63
Стенокардия	17 (17%)	5 (19%)	0,10
Синкопальные состояния	18 (18%)	12 (46%)	0,40
Кардиалгии	50 (49%)	11 (42%)	0,37
Фибрилляция предсердий	10 (9,8%)	3 (12%)	0,07
Нет жалоб	6 (5,9%)	4 (15%)	2,60
Примечание: «*» - $p < 0,05$, «**» - $p < 0,01$			
Количественные характеристики, Me [P25;P75]			p
ШОКС, баллы	2,00[1,00;2,00]	2,00 [1,00;3,00]	0,06
Среднее число жалоб	2,00[1,00;3,00]	2,00 [1,00;3,00]	0,92
Длит. заболевания, годы	7,50[2,00;18,0]	9,00 [3,00;15,5]	0,54
ЧСС при осмотре, уд/мин	68,0[56,0;77,0]	63,0 [59,0;77,0]	0,95
САД, мм рт.ст.	120 [105;130]	120 [105;136]	0,99
ДАД, мм рт.ст.	70,0[70,0;80,0]	70,0 [60,0;80,0]	0,70

2.2. Электрокардиографическое исследование в покое и суточное мониторирование ЭКГ

ЭКГ регистрировали на аппаратах “6-NEK” и “Mingograph”. И использованные ЭКГ-критерии представлены в таблице 2.2. В качестве критериев ГЛЖ использовали общепринятые критерии М. Sokolov и Т. Lyon, а также неcodируемые ЭКГ-признаки [243]. В качестве критериев гипертрофии ЛЖ применяли индекс Sokolov-Lyon для ЛЖ, а также Корнельский вольтажный индекс и Корнельское произведение [243]. Из прочих признаков ГЛЖ использовали реполяризационные и неcodируемые вольтажные признаки [243]. Для установления наличия гипертрофии какого-либо из желудочков считали достаточным наличие двух вольтажных признаков либо одного вольтажного и одного реполяризационного. При оценке информативности ЭКГ-критериев ГЛЖ использовали данные ЭКГ и ЭхоКГ 161 больного из группы сравнения, из них 50 с ГНКМП (20 женщин и 30 мужчин, средний возраст – $44,6 \pm 2,20$ года, $M \pm \sigma$), 111 – с ИБС и/или АГ (56 женщин и 55 мужчин, средний возраст – $49,5 \pm 1,46$ года, $M \pm \sigma$).

СМ ЭКГ проводили при помощи системы Кардиотехника-4000 (ИНКАРТ, Россия). Определяли среднее количество одиночных НЖЭ и ЖЭС за 1 час, суммарное количество парных ЖЭС, пароксизмов наджелудочковых, желудочковых аритмий и ФП, а также другие нарушения ритма и проводимости сердца. Оценивали как среднесуточную частоту эпизодов НРС, так и отдельно за дневное и ночное время [88]. Всего исследование проведено у 63 больных, из них 53 – с ГНКМП, 10 – с ГОКМП. Из 53 больных с ГНКМП, подвергнутых СМ ЭКГ, мужчин – 31(58%), женщин – 22 (42%) человека, средний возраст – $44,7 \pm 14,3$ года ($M \pm \sigma$).

Таблица 2.2 – ЭКГ-критерии гипертрофии полостей сердца

Гипертрофия ЛП	Критерии Е. Frohlich [156, 181], 2 из 4 критериев: (1) терминальная отрицательная фаза зубца P_{V1} , произведение глубины отрицательной фазы зубца P_{V1} на ее продолжительность $\geq 0,04$ мВт·с.; (2) $P_{II} > 0,12$ с; (3) индекс Макруза во II отведении ($ИМ = P/(PQ - P) \geq 1,6$; (4) Амплитуда $P_{II} \geq 3$ мм.
Гипертрофия ПП	Амплитуда $P_{II} > 2,5$ мм
ГЛЖ	$RV5+SV1 > 35$ мм, Корнельский вольтажный индекс: $RaVL+SV3 > 28$ мм (для мужчин) и > 20 мм (для женщин); Корнельское произведение: $RaVL+SV3 + (6$ мм для женщин) \times ширину QRS > 2440 мм \times мс; $\downarrow ST$ ниже изолинии с формированием Т (-) или (-/+) в отведениях V5,6, I, aVl; $RV5,6 > 25$ мм, $RI \geq 15$ мм, $RaVl \geq 11$ мм, $RI + SIII \geq 25$ мм, $BMЭHV5,6 > 0,05$ с.
ГПЖ	$RV1 + SV5 \geq 10,5$ мм; $RV1 \geq 7$ мм, $SV5 \geq 7$ мм, $RaVR > 4$ мм; $SV1(V2) \leq 2$ мм, $RV5(V6) < 5$ мм; $BMЭH V1 > 0,03$ с, $QRSV1 \geq 0,09$ с; ПБПНПГ при $R' \geq 15$ мм или НБПНПГ при $R' \geq 10$ мм; отклонение ЭОС вправо, S - тип ЭКГ, смещение переходной зоны влево

2.3. Исследование variability сердечного ритма

Исследование ВСП проводили при помощи холтеровской мониторинговой системы Кардиотехника-4000 (ИНКАРТ, Россия), одновременно с проведением СМ ЭКГ. Данный метод был выбран ввиду достижения большей выборки RR интервалов при суточной записи. Программное обеспечение системы (версия 9902), позволяло рассчитывать параметры ВСП в соответствии с существующими рекомендациями [43, 88, 319]. Во время исследования ВСП пациенты находились на обычном физиологическом режиме. У больных женского пола исследование проводили в межменструальный период. 4 женщины из группы больных ГНКМП находились в постменопаузе. В исследуемой группе допускалось наличие хронических заболеваний, не связанных с сердечно-сосудистой системой, в ремиссии (последнее обострение не позднее двух месяцев до исследования). Анализу подвергали суточную запись ЭКГ с расчетом усредненных показателей как за 24 часа, так и отдельно во время дневного бодрствования и во время ночного сна. Из исследования исключали пациентов с постоянной формой ФП, при аритмиях применялся метод анализа сегментов записи без аномальных сокращений. Средняя длительность записей, включенных в анализ, составила $22,4 \pm 1,36$ ч, $M \pm \sigma$. Параметры ВСП определяли при окне расчета 300 RR и дискретности 60 сек. Участки записи, содержащие эпизоды нарушений ритма и проводимости, автоматически исключались из анализа ВСП.

О состоянии автономной регуляции сердечно-сосудистой деятельности судили по показателям временного и спектрального анализа ВСП [43, 88].

Показатели временного анализа или временные доменные параметры:

SDNN (мс) – стандартное отклонение от средней длительности всех нормальных синусовых интервалов RR. Крайние значения – ниже 50 мс.

SDNNi (мс) – индекс SDNN, среднее стандартных отклонений от средней длительности всех нормальных синусовых интервалов RR. Крайние значения – ниже 20 мс.

SDANN (мс) – стандартное отклонение от средних длительностей нормальных синусовых интервалов RR, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ. Крайние значения – ниже 40 мс.

SDANNi (мс) – индекс SDANN, среднее стандартных отклонений от средних длительностей нормальных синусовых интервалов RR, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ.

pNN50 (%) – процент соседних синусовых интервалов RR, которые различаются более чем на 50 мс. Крайние значения – ниже 10%.

rMSSD (мс) – среднеквадратичное различие между продолжительностью интервалов сцепления соседних синусовых интервалов RR. Крайние значения – ниже 15 мс.

Указанные крайние значения соответствуют так называемым «точкам разделения», при снижении параметров ВСР ниже которых отмечен рост риска сердечно-сосудистой смерти [88].

Показатели спектрального или частотного анализа:

TP (мс²) – полный спектр частот, характеризующих ВСР.

VLF (мс²) – мощность спектра в области очень низких частот (0,003 - 0,04 Гц).

LF (мс²) – мощность спектра в области низких частот (0,04 - 0,15 Гц)

HF (мс²) – мощность спектра в области высоких частот (0,15 - 0,40 Гц).

LF/HF – отношение мощности спектра в области низких частот к мощности спектра в области высоких частот, выраженной в относительных единицах. Рассчитывали также индекс централизации (ИЦ) = (HF+LF)/VLF.

SDNN и TP интерпретировали как характеристики суммарного эффекта автономной регуляции кровообращения. VLF и SDANN считали показателями, связанными с влиянием высших вегетативных центров, а также отражающими состояние нейро-гуморального и метаболического уровней регуляции сердечной деятельности. HF, pNN50 и rMSSD принимали как параметры, характеризующие активность парасимпатического, а LF – симпатического звеньев вегетативной регуляции. Показатели ВСР, за

исключением SDANN, на всех этапах анализа рассчитывали как по длительным, так и по коротким записям. Значение показателя SDANN определяли только за целые сутки [43, 88].

Согласно рекомендациям по проведению СМ ЭКГ, функцию разброса ВСР из перечисленных показателей тестируют SDNN, SDNNi, SDANNi [88]. В коротких выборках и условиях стационарности процесса данные параметры отражают парасимпатическую регуляцию, но при несинусовом ритме теряют явную вегетативную зависимость. rMSSD отражает способность к концентрации ритма сердца, то есть его реакции на изменение ЧСС. Из спектральных параметров LF и HF имеют наибольшее значение при оценке ВСР методом СМ ЭКГ [88].

Всего исследование ВСР проведено у 53 больных ГНКМП, из них мужчин – 31(58%), женщин – 22 (42%) человека, средний возраст – $44,7 \pm 14,3$ года ($M \pm \sigma$). В качестве контрольных использованы данные ВСР 34 здоровых пациентов из общей группы контроля, из них 14 женщин и 20 мужчин, средний возраст – $37,0 \pm 9,01$ года ($M \pm \sigma$), от 19 до 52 лет. Помимо этого, при оценке результатов исследования ВСР использовали приведенные выше нормативные данные для основных показателей.

2.4. Эхокардиографическое исследование

Эхокардиографическое исследование осуществляли на аппаратах Hewlett-Packard «SONOS 100CF» и Samsung MEDISON “EKO7 rus”. Применяли основные ЭхоКГ-позиции, согласно существующим рекомендациям [99, 106,154] – четыре основные позиции датчика в двухмерном режиме. Основные измерения проводили в М-режиме под контролем двухмерного изображения из левого парастернального доступа в позиции длинной оси ЛЖ в положении на спине с приподнятым головным концом и на левом боку, а также в В-режиме из того же доступа. Использовали датчики 2,5 и 5 МГц, угол развертки 90 градусов. Все исследования регистрировали на видеопленку или цифровые носители с последующим покадровым анализом.

Толщину миокарда в области верхушки ЛЖ и в области ПЖ в большинстве случаев определяли при получении четырехкамерного изображения из верхушечного доступа. Синхронно с ЭхоКГ автоматически регистрировалось одно отведение ЭКГ. Стандартные измерения ЛЖ и МЖП проводили на уровне хорд МК, а также на уровне проксимальных отделов клапанов и свободной полости ЛЖ, измеряли также толщину стенки ЛЖ в области верхушки. Толщину стенок миокарда в диастолу определяли перед зубцом Р ЭКГ, а при его отсутствии – в месте их наименьшего размера, толщину миокарда в систолу – в месте их наибольшего размера. Конечно-диастолические размеры желудочков измеряли на уровне вершины зубца R, конечно-систолические – в конце зубца Т либо в точке максимального сближения стенок желудочка. В расчеты выносили максимальные значения толщины МЖП и задней стенки ЛЖ.

У всех пациентов определяли максимальный и минимальный размеры ЛП. У 69 больных с ГНКМП (мужчин – 44, женщин – 25) рассчитаны также показатели функции ЛП [156]. Из парастернальной позиции длинной оси ЛЖ в одномерном режиме определяли ЛП_{max} и ЛП_{min} на уровне корня аорты. Данная эхокардиографическая позиция не отражает максимальные размеры ЛП, но их изменение в этой позиции высокоспецифично. В двухмерном режиме определяли площадь ЛП в систолу и диастолу (S_{max}, S_{min}), а также длинную ось ЛП в систолу и диастолу (L_{max}, L_{min}). Площадь ЛП рассчитывалась автоматически. Длинную ось ЛП откладывали от уровня митрального кольца до верхней стенки предсердия. Затем рассчитывали объем ЛП в систолу и диастолу (V_{max}, V_{min}); объем опорожнения (ОО), фракцию опорожнения (ФО), степень укорочения поперечного размера в систолу (%Da) по соответствующим формулам:

$V = 8S^2 / 3\pi L$, где V - объем ЛП, S - площадь ЛП, L - длинная ось ЛП, 8/3 - поправочный коэффициент, $\pi = 3,141592654$.

$ОО = V_{max} - V_{min}$, где V_{max} и V_{min} - соответственно максимальный и минимальный объемы ЛП, ОО - объем опорожнения.

$FO = (OO / V_{max}) \cdot 100\%$, где FO- фракция опорожнения, OO - объем опорожнения, V_{max} - максимальный объем ЛП.

$\%Da = (LП_{max} - LП_{min}) / LП_{max}$, где %Da - процент укорочения поперечного размера ЛП в систолу, ЛП - поперечный размер предсердия.

Рассчитывали коэффициент ремоделирования левого предсердия (индекс сферичности ЛП): $KPLП = LП_{max} / L_{max}$.

Увеличение линейных и объемных размеров ЛП, снижение FO и %Da отражало нарушение сократительной способности миокарда ЛП. OO отражал сократительную, проводную и резервуарную функции ЛП. Измерение всех показателей осуществляли в 3-4 сердечных циклах. У пациентов с рассчитанным объемом ЛП определяли ИОЛП = V_{max} ЛП/площадь тела [86]. Всем пациентам рассчитывали ПЖО = $LП_{max} / KДРЛЖ$ [14]. $LП_{max} > 3,8$ см у женщин и >4 см у мужчин а также $ИЛП \geq 2,30$ см/м² считали увеличенным. Значительным увеличением поперечного размера ЛП считали 4,29 см [14], увеличение ПЖО >1 , ИОЛП >34 мл/м²[86]. В связи с трудностями расчета объема ЛП у 28 пациентов использовали косвенный показатель увеличения ИОЛП >32 мл/м² – увеличение ЛП $>4,70$ см [261].

Просвет корня аорты (ПКА) измеряли от наружной стороны ее передней стенки до внутренней поверхности задней стенки на уровне раскрытия створок аортального клапана.

ЭхоКГ-исследование ПЖ проводили из левого парастернального доступа в позиции длинной оси ЛЖ, в М-режиме. Как известно [154], в данной позиции возможно изучение лишь выносящего тракта ПЖ, поэтому дополнительно получали изображения ПЖ из позиции короткой оси ЛЖ и апикальной четырехкамерной позиции [156]. Подробная оценка состояния ПЖ выполнена у 69 пациентов с ГНКМП (мужчин – 44, женщин – 25). Измеряли КДРПЖ и КСРПЖ, толщину передней стенки ПЖ в диастолу (ТПСПЖ) и систолу (ТПСПЖс), ЭПСПЖ. Определяли отношение КДРПЖ/КДРЛЖ. Определяли время сокращения (T_c ПЖ) и расслабления (T_r ПЖ) передней стенки ПЖ. Все указанные показатели измеряли на уровне

хорд МК. Рассчитывали показатель $0,5\text{КДР}/\text{ТПСПЖ}$, степень систолического утолщения передней стенки ПЖ – $\%T = (\text{ТПСПЖс} - \text{ТПСПЖд})/\text{ТПСПЖд} * 100\%$, региональный индекс расслабления передней стенки ПЖ ($\text{РИРпж} = \text{ТсПЖ}/\text{ТрПЖ}$), фракцию укорочения размера ПЖ в систолу – $\Delta\text{СП} = (\text{КДРПЖ} - \text{КСРПЖ})/\text{КДРПЖ} * 100\%$. Показателями систолической функции ПЖ являлись $\%T$, Тс ПЖ и ЭПСПЖ ; показателями диастолической функции – Тр ПЖ и РИРпж . Увеличение ПЖ принимали при $\text{КДРПЖ} > 2,9$ см, $\text{ТПСПЖ} > 0,5$ см [99]. Выбор парастернального доступа в позиции длинной оси ЛЖ объяснялся большим разбросом показателей размера полости ПЖ при исследовании из субкостального доступа. Исследование в апикальной четырехкамерной позиции давало изображение ПЖ вдоль длинной оси [154]. От измерения в позиции короткой оси ЛЖ мы отказались ввиду того, что выбранная нами методика оценки функции ПЖ предполагает расчет показателей, определенных из позиции длинной оси ЛЖ.

Из скоростных и временных показателей измеряли скорость систолического сокращения ЗСЛЖ и МЖП (V_c) и ее диастолического расслабления (V_p), время сокращения ЗСЛЖ и МЖП (T_c) и ее расслабления (T_r). Рассчитывали показатель РИР для ЗСЛЖ и МЖП. Определяли ряд расчетных показателей ЛЖ (они рассчитывались автоматически) – КДО и КСО ЛЖ, ИКДО, УО, МО, ФВ, ММЛЖ и ИММЛЖ, фракцию утолщения задней стенки ЛЖ (ФУЗС) и МЖП (ФУМЖП), фракцию утолщения верхушки ($\% \text{Верх}$). Фракции утолщения стенок рассчитаны у 74 из 102 больных ГНКМП. Определяли экскурсию движения МЖП (ЭМЖП) и ЗСЛЖ (ЭЗС), а также $\text{КА} = \text{ТМЖП}/\text{ТЗСЛЖ}$.

ММЛЖ рассчитывали по формуле ASE [106, 154]. Рассчитывали $\text{ОТС} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ})/\text{КДРЛЖ}$ [53]. Определяли типы ремоделирования ЛЖ: 1 – норма, нет увеличения ОТС и ИММЛЖ, 2 – КГ ($\text{ОТС} \geq 0,45$, увеличен ИММЛЖ), 3 – ЭГ ($\text{ОТС} < 0,45$, увеличен ИММЛЖ), 4 – КР ($\text{ОТС} \geq 0,45$, ИММЛЖ в норме). За норму ИММЛЖ при оценке указанных типов ремоделирования принимали для мужчин $< 125 \text{ г/м}^2$, для женщин $< 110 \text{ г/м}^2$.

В Рекомендациях по оценке структуры и функции камер сердца [99] предлагается применять показатель $\text{ИОТ} = (2 \times \text{ТЗСЛЖ}) / \text{КДРЛЖ}$. При использовании данного индекса также выделяли концентрическую ГЛЖ (увеличен ИММЛЖ, $\text{ИОТ} > 0,42$), эксцентрическую ГЛЖ (увеличен ИММЛЖ, $\text{ИОТ} \leq 0,42$) и концентрическое ремоделирование ЛЖ ($\text{ИОТ} > 0,42$, ИММЛЖ в норме). Критерием увеличения массы миокарда ЛЖ в данном случае считали $\text{ИММЛЖ} \geq 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $\geq 95 \text{ г/м}^2$ у женщин.

Также использовали классификацию локализации ГЛЖ при ГКМП, предложенную И.И. Шапошником: I тип – изолированная гипертрофия МЖП, II тип – гипертрофия МЖП и верхушки (сюда же для удобства расчетов включили апикальную форму ГКМП), III тип – верхушка, МЖП, задняя стенка ЛЖ [153].

Для оценки выраженности гипертрофии использовали шкалу Wigle [194]. Измеряли толщину стенок ЛЖ на различных уровнях – в области базальной части МЖП (ТМЖП1), папиллярных мышц (ТМЖП2), в области верхушки сердца (ТВ). Помимо этого, оценивали ТЗСЛЖ. ТМЖП1 от 1,5 до 1,9 см соответствовала 1 баллу; 2,0 – 2,4 см – 2 баллам, 2,5 – 2,9 см – 3 баллам и $\geq 3,0$ см – 4 баллам. Наличие гипертрофии миокарда в области ТМЖП2 добавляло 2 балла, в области верхушки – также 2 балла, в области ЗСЛЖ – 2 балла. Максимальная сумма составляла 10 баллов.

ФВ ЛЖ рассчитывали по методике Симпсона. За норму принимали $\text{ФВ ЛЖ} \geq 55\%$, а за значительное снижение – показатель $\text{ФВ} < 30\%$.

Для оценки систолической функции ЛЖ применяли также показатель фракции укорочения средних волокон (ФУСВ), рассчитываемый по формуле, предложенной в Рекомендациях по количественной оценке структуры и функции камер сердца [99]:

$$\text{ФУСВ} = \frac{([\text{КДРЛЖ} + \text{ТМЖП}/2 + \text{ТЗСЛЖ}/2] - [\text{КСРЛЖ} + \text{ВО}])}{(\text{КДРЛЖ} + \text{ТМЖП}/2 + \text{ТЗСЛЖ}/2)} \times 100\%.$$

В данной формуле ВО – внутренняя «оболочка», где:

$$\text{ВО} = [(\text{КДРЛЖ} + \text{ТМЖП}/2 + \text{ТЗСЛЖ}/2)^3 - \text{КДРЛЖ}^3 + \text{КСРЛЖ}^3]^{1/3} - \text{КСРЛЖ}$$

Ранее при ГКМП указанный показатель не применялся. Нормальные значения ФУСВ находятся в пределах 15-23% у женщин и 14-22% у мужчин [99]. Снижением считали ФУСВ < 15% у женщин и <14% у мужчин. Снижение ФУСВ $\leq 10\%$ считали значительным.

При ЭхоКГ исследовании ЛП определяли также показатель ДЗЛК, (обладающий высокой корреляцией с КДДЛЖ) по методу Б.В. Гордиенко [29]. В М-режиме из левой парастернальной позиции длинной оси ЛЖ измеряли ЛП max и ЛП min. ДЗЛК рассчитывали по формуле:

$$\text{ДЗЛК} = [\ln (\text{ЛП max} / (\text{ЛП max} - \text{ЛП min}))] \cdot 9,8 - 1,0$$

По результатам определения ДЗЛК в контрольной группе получено среднее значение $9,14 \pm 0,44$ мм рт. ст., $M \pm \sigma$, верхнее значение 12,2 мм рт.ст. (соответственно перцентилю P_{90}). ДЗЛК не определяли у больных с постоянной формой ФП либо при эконегативности, всего оно рассчитано у 86 больных ГНКМП.

Допплер-эхокардиографическое исследование проводили с использованием датчика 2,5 МГц, в постоянно-волновом и импульсном режимах. Использовали стандартные позиции – апикальную четырехкамерную, позиции длинной и короткой оси из парастернального доступа – для оценки потока на атриовентрикулярных клапанах. Апикальные трехкамерную или пятикамерную позиции использовали для оценки кровотока на АК, а также в области выносящего тракта ЛЖ. ВТГ рассчитывали автоматически (по пиковой скорости). Определяли основные параметры кровотока на МК и ТК (ранняя и поздняя пиковые скорости – E и A, их соотношение, интеграл площади под кривой – I). Для визуализации потоков регургитации использовали режим цветного доплеровского картирования. Степень и объем митральной регургитации рассчитывали в цветном и импульсно-волновом режимах по общепринятой методике [154]. Рассчитывали также ФПН как отношение интеграла скорости пика A трансмитрального потока к общему интегралу скорости трансмитрального потока. Соотношение пиков E/A на МК рассчитали у 79 больных ГНКМП.

Глобальную диастолическую функцию оценивали с помощью доплерэхокардиографического исследования, путем измерения соотношения пиков E/A потока наполнения на МК, ВИР ЛЖ, DT, S/D. Типы диастолической дисфункции выделяли на основании существующих критериев с учетом перечисленных показателей [86,100].

При 1-м типе диастолических нарушений (замедление релаксации, гипертрофический тип трансмитрального потока):

$E/A \text{ МК} < 1$, ВИР > 100 мс, DT > 220 мс, S/D > 1 .

При 2-м типе диастолических нарушений (псевдонормальный тип):

$E/A \text{ МК} = 1-2$, ВИР = 70–100 мс, DT = 150–200 мс, S/D < 1 .

При 3-м типе диастолических нарушений (рестриктивный тип):

$E/A \text{ МК} > 2$, ВИР < 70 мс, DT < 150 мс, S/D < 1 [100].

У 20 пациентов с ГНКМП (10 мужчин и 10 женщин) проведена оценка диастолической функции ЛЖ с помощью тканевого доплеровского исследования. Измеряли максимальную скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (e'). Ее снижение со стороны МЖП ниже 8 см/с, а со стороны боковой стенки ЛЖ – ниже 10 см/с принималось за замедление расслабления. Соотношение $E/e' > 15$ соответствовало высокому давлению заполнения ЛЖ, < 8 – нормальному давлению заполнения. При значениях соотношения E/e' от 8 до 15 использовали дополнительные параметры (ИОЛП > 34 мл/м², E/A МК и его реакцию на пробу Вальсальвы) [86].

Использовали также балльную систему оценки наличия ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [6]. Для расчета баллов использовали большие признаки (ИОЛП > 34 мл/м², ИММЛЖ > 149 г/м² у мужчин и 122 г/м² у женщин) и малые признаки (ИОЛП > 29 мл/м², ИММЛЖ > 116 г/м² у мужчины 96 г/м² у женщин, ОТС $> 0,45$). Если сумма ≥ 4 баллов (2 больших признака или 1 большой + 2 малых или 4 малых) – диагноз установлен; если сумма 1-3 балла, то ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ возможна, но необходим стресс-тест, при 0 баллов ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ исключена.

Группу контроля для ЭхоКГ-исследования составили 34 пациента без кардиологической патологии из основной группы контроля, 20 мужчин и 14 женщин, со средним возрастом $36,2 \pm 13,6$ года, $M \pm \sigma$ ($p = 0,06$ при сравнении с группой ГНКМП).

Основные структурно-функциональные параметры при исходном обследовании представлены в таблице 2.3. Знаком “*” отмечено наличие статистически значимых различий между группами больных ГКМП и группой контроля ($p < 0,05$), прочерк соответствует отсутствию статистически значимых различий ($p > 0,05$). Как видно из таблицы 2.3., в группах больных ГКМП большинство показателей статистически значимо отличались от группы контроля. При ГКМП отмечена выраженная гипертрофия МЖП и свободной стенки ЛЖ с развитием диастолической дисфункции (по показателю ВИР и отношению Е/А мк) без снижения систолической функции по показателю ФВ ЛЖ. При этом отличия от нормы по показателям Е/А мк и ВИР выявлены лишь для ГНКМП.

Заметна сниженная подвижность МЖП (снижена ФУМЖП) при сохраненной подвижности ЗСЛЖ при обеих формах ГКМП. Вероятно, этим объяснялись более низкие, чем в контроле значения ФУСВ при обеих формах ГКМП. Большой поперечный размер ЛП как по абсолютному, так и по индексированному показателю и ПЖО, обнаружен в обеих группах больных ГКМП. Показатель ДЗЛК также оказался выше при ГКМП.

Таблица 2.3 – Основные структурно-функциональные показатели
в контрольной группе и у больных ГКМП

Параметр	Ед. изм.	Норма (n = 34)	ГОКМП (n = 26)	p1	ГНКМП (n = 102)	p2
КДРЛЖ**	см	4,82[4,64;5,21]	4,48[3,90;5,00]	^{0,02}	4,52[4,20;5,18]	-
КСРЛЖ**	см	2,99 [2,23;4,00]	2,64[2,00;3,20]	-	2,90[2,30;3,25]	-
КДО**	см ³	109 [99,3;130]	98,8[70,0;120]	-	96,8[77,0;126]	-
УО**	см ³	77,1 [69,0;83,4]	67,5[50,4;84,4]	-	67,2[52,3;87,8]	-
МО**	л/ мин	5,19 [4,70;5,80]	4,81[3,02;5,65]	-	4,62[3,66;5,67]	-
ФВ**	%	68,0 [66,0;72,0]	75,0[64,2;81,0]	-	70,7[65,0;76,0]	-
ФУСВ**	%	20,6 [19,3;21,5]	11,9[10,0;13,3]	< ^{0,01}	13,0[10,7;14,9]	< ^{0,01}
ТЗСЛЖ**	см	0,87[0,83;0,92]	1,20[0,99;1,30]	< ^{0,01}	1,10[1,00;1,26]	< ^{0,01}
ФУЗС**	%	63,0 [52,9;70,0]	56,9[44,4;60,6]	-	55,2[43,8;65,3]	-
ЭЗС**	см	1,00[0,97;1,10]	1,13[1,00;1,20]	-	1,10[1,00;1,20]	-
ТМЖП	см	0,83 [0,78;0,93]	1,92[1,70;2,40]	< ^{0,01}	1,80[1,54;2,10]	< ^{0,01}
ОТС**	отн. ед	0,36[0,33;0,37]	0,72[0,60;0,85]	< ^{0,01}	0,63[0,53;0,73]	< ^{0,01}
ИОТ**	отн. ед	0,37 [0,33;0,38]	0,52[0,45;0,63]	< ^{0,01}	0,49[0,43;0,55]	< ^{0,01}
ЭМЖП**	см	0,70 [0,63;0,80]	0,75[0,60;0,83]	-	0,70[0,60;0,80]	-
ФУМЖП**	%	50,0 [41,7;57,0]	21,9[16,7;26,7]	< ^{0,01}	25,9[19,0;34,7]	< ^{0,01}
ММЛЖ**	г	168[133;199]	358 [279;436]	< ^{0,01}	320[243;390]	< ^{0,01}
ИММЛЖ**	г/м ²	95,6 [80,0;107]	201 [143;228]	< ^{0,01}	173[135;211]	< ^{0,01}
ВТГ**	мм рт.ст	3,10 [2,60;4,00]	46,7[30,0;75,3]	< ^{0,01}	4,40[3,10;7,00]	< ^{0,01}
Е/А мк**	отн. ед	1,67 [1,19;2,03]	1,40[0,84;1,76]	-	1,22[0,82;1,70]	^{0,01}
ВИР*	мс	88,8 ±16,5	101 ±32,7	-	108 ±29,2	< ^{0,01}

DT*	мс	176 ±29,3	175 ±68,3	-	178 ±50,7	-
ЛП max**	см	2,90[2,80;3,20]	4,05[3,80;4,80]	<0,01	3,70[3,15;4,22]	<0,01
ИЛП**	см/м ²	1,70 [1,64;1,78]	2,20[1,84;2,46]	<0,01	2,00[1,73;2,29]	<0,01
ПЖО**	отн. ед	0,60 [0,58;0,65]	0,90[0,80;1,04]	<0,01	0,79[0,68;0,94]	<0,01
ФПН**	%	24,7[22,3;33,0]	32,1[27,2;41,2]	-	29,5[21,9;39,3]	-
КДРГЖ**	см	1,50[1,20;1,60]	1,82[1,40;2,20]	0,01	1,75[1,40;2,07]	<0,01
ТПСПЖ*	см	0,43 ±0,07	0,49 ±0,12	-	0,52 ±0,14	<0,01
ДЗЛК**	мм рт.ст	8,60[7,30;10,1]	13,0[11,0;14,6]	<0,01	10,5[8,83;13,5]	<0,01
КА**	отн. ед	0,95 [0,92;1,03]	1,68[1,38;2,16]	<0,01	1,55[1,26;1,92]	<0,01

Примечание: Показаны значения p при наличии статистически значимых различий с контрольной группой ($p < 0,05$), прочерк соответствует отсутствию статистически значимых различий ($p > 0,05$). p1 – сравнение ГОКМП и группы контроля, p2 – сравнение ГНКМП и группы контроля.

При нормальном распределении (*) данные представлены как $M \pm \sigma$, при ненормальном распределении (**) – $Me [P25;P75]$

2.5. Нагрузочные пробы

При проведении ВЭМ опирались на общепринятые рекомендации [51, 127]. Пробы проводили в утренние часы, через 2-4 часа после легкого завтрака. ВЭМ выполняли на велоэргометре «Siemens 380В» в вертикальном положении по стандартному протоколу непрерывной ступенчато-возрастающей нагрузки: первая ступень 50 Вт, в дальнейшем каждые 4 минуты мощность нагрузки увеличивали на 50 Вт до появления критериев прекращения нагрузки. Пробу проводили под непрерывным ЭКГ-контролем в отведениях по Нэбу. Регистрацию ЭКГ на бумагу и контроль АД проводили после каждой ступени нагрузки. В периоде восстановления уровень АД и ЭКГ фиксировали на 1,2,3,5,10,15 минуте отдыха. ЭхоКГ исследование с записью на видеокассету проводили в горизонтальном положении пациента непосредственно перед нагрузкой и сразу после окончания последнего этапа нагрузки. Для уменьшения погрешностей оценки диастолической функции на фоне тахикардии, трансмитральный и транстрикуспидальный поток при медленном восстановлении ЧСС после нагрузки регистрировали повторно, после снижения ЧСС до 90 ударов в минуту и исчезновения признаков сливного потока.

Критериями прекращения нагрузки считали:

- Достижение субмаксимальной ЧСС (75% возрастной ЧСС);
- Непреодолимое утомление;
- Повышение АД: САД – более 220 мм рт.ст., ДАД – более 110 мм рт.ст.;
- Снижение АД ниже исходного (в покое) уровня;
- Появление потенциально опасных аритмий:
 - пароксизмальных нарушений ритма,
 - частой или политопной экстрасистолии, аллоритмии;
- Возникновение нарушений проводимости, отсутствовавших в покое;
- Подъем или депрессию сегмента ST на 2 и более мм от исходного уровня;
- Развитие типичного приступа стенокардии;

- Появление неврологической симптоматики (головокружение, нарушение координации движений, головная боль).

ВЭМ выполнена у 52 больных ГНКМП, из них мужчин – 30 (58%), женщин – 22 (42%), со средним возрастом $44,5 \pm 14,2$ года, $M \pm \sigma$. В качестве контроля использованы данные ВЭМ 24 здоровых пациентов (из основной группы контроля), из них 9 женщин и 15 мужчин, средний возраст – 37,3 года, от 18 до 52 лет.

2.6. Методика дифференциальной диагностики гипертрофической необструктивной кардиомиопатии

Для проведения дискриминантного анализа использованы данные клиники, ЭКГ, ЭхоКГ 64 пациентов с ГНКМП, 39 (61%) мужчин и 25 (39%) женщин, средний возраст $44,2 \pm 13,8$ года, $M \pm \sigma$. Отбор пациентов из основной группы больных ГНКМП осуществлялся по критерию наличия наибольшего числа измеренных ЭхоКГ-параметров. Группу сравнения для построения математической модели составили пациенты с ГБ и/или ИБС. В группе сравнения обследованы 35 больных ГБ, 20 мужчин и 15 женщин, средний возраст – $52,9 \pm 11,0$ лет. У всех пациентов имела место ГБ II стадии. Обследованы также 31 больной ИБС, 20 мужчин и 11 женщин, средний возраст – $60,4 \pm 10,2$ года. Стенокардия напряжения I ФК установлена у 16 пациентов, II ФК – у 6, III ФК – у 2 пациентов. Признаки ХСН I ФК установлены у 15 человек, II ФК – у 7, III ФК – у 2. Сочетание ИБС и ГБ в выявлено у 31 больного, у 7 имел место постинфарктный кардиосклероз. Все описанные пациенты выбраны из основной группы сравнения. Критерий включения: ТМЖП и/или ЗСЛЖ $\geq 1,3$ см. Критерии невключения: IV ФК ХСН и IV ФК стенокардии, ОКС, признаки другой кардиологической патологии, способной привести к развитию гипертрофии и дисфункции ЛЖ. Критерии исключения: выявление признаков другой кардиологической патологии в ходе обследования, отсутствие выраженной ГЛЖ.

2.7. Неврологическое исследование

Выполнялось врачом-неврологом, канд. мед. наук О.С. Михеевой. Неврологическое обследование начинали со сбора анамнеза. Особое внимание обращали на наличие повышенной утомляемости, головных болей, головокружений, синкопальных состояний, преходящих нарушений мозгового кровообращения, инсультов, эпилептических припадков. Исследование неврологического статуса проводили по общепринятой схеме. Неврологический статус исследован у 55 пациентов с ГНКМП и 25 – с ГОКМП.

2.8. Методика длительного наблюдения

Методика длительного наблюдения заключалась в ежегодном осмотре больных с проведением физического и инструментального исследования. Учитывали результаты первого и последнего исследования больных. ЭхоКГ в динамике выполнял один и тот же врач функциональной диагностики. Учитывали появление в динамике любых новых жалоб, либо изменение выраженности ранее существовавших клинических проявлений. Таким образом, прогрессирование клиники заболевания принимали в случае появления новых клинических проявлений, либо усугублении существующих (например, увеличение ФК ХСН, ШОКС).

О структурно-функциональном прогрессировании заболевания (динамике ЭхоКГ) речь шла при изменении размеров полостей либо толщины стенок миокарда в динамике, изменении расчетных показателей структуры и функции камер сердца, появлении признаков диастолической дисфункции ЛЖ либо ее усугублении (переход в более тяжелый тип диастолической дисфункции). За изменение линейного размера при ЭхоКГ в динамике принимали его значение, отличающееся от предыдущего на 0,2 см и более, для прочих показателей – отличие более чем на 25%.

В целом каждый больной за все время наблюдения был осмотрен от двух до четырех раз. При ретроспективном анализе собирали анамнез с учетом времени появления первых жалоб, их динамики, принимаемого лечения, наследственного анамнеза по общепринятой схеме.

Наблюдение в динамике с повторным инструментальным обследованием удалось провести за 60 пациентами с ГНКМП. У 37 больных ГНКМП течение заболевания проанализировано на основании представленных результатов ранее проведенных инструментальных исследований и данных анамнеза; указанные пациенты были осмотрены автором и обследованы однократно.

Таким образом, в результаты длительного наблюдения вошли данные 97 пациентов с ГНКМП, мужчин – 57 (59%), женщин – 40 (41%). За время наблюдения умерли 4 больных, в 2 случаях – ВСС, в 2 случаях – на фоне прогрессирования ХСН, летальность составила 4,1%, летальность по ВСС – 2,1%. По другим причинам из исследования выбыли 5 человек, в их числе 3 умерли от внесердечных причин. Средний возраст умерших – $46,5 \pm 3,93$ года ($M \pm \sigma$), достоверно не отличался от такового в общей группе. По другим причинам из исследования выбыли 5 человек, в их числе 3 умерли от внесердечных причин. Наблюдение в срок до 10 лет проведено за 65 (67%) больными, ≥ 10 лет – за 32 (33%), в том числе ≥ 20 лет – за 6 (6,2%). Средняя длительность наблюдения – $15,0 \pm 0,73$ года, $M \pm \sigma$ (от 1 до 29 лет).

2.9. Лечение больных гипертрофической необструктивной кардиомиопатией в исследованной группе

Медикаментозное лечение в динамике оценили в группе из 73 пациентов с ГНКМП. Рандомизацию групп получавших и не получавших лечение на начальном этапе не проводили в связи с неодновременным для различных пациентов началом наблюдения и лечения. Таким образом, производили оценку вмешательства (лечения любым из классов препаратов) путем сравнения исходного состояния (клинические и структурно-функциональные проявления до начала лечения) и при последнем по времени осмотре на фоне лечения, то есть дважды за время наблюдения. Медикаментозное лечение постоянно получали 45 больных: 30 человек – монотерапию ББ (преимущественно пропранолол, метопролол, бисопролол и атенолол), 7 – монотерапию верапамилом в дозах 80 – 320 мг в сутки, 8 –

другие препараты (кордарон, иАПФ, дигоксин, диуретики), включая комбинации с ББ. 28 пациентов терапию не получали. Из пациентов, получавших ББ, пропранолол в дозах от 40 до 120 мг использовали у 15 пациентов, метопролол в дозах от 25 до 100 мг – у 5 пациентов, бисопролол в дозе от 5 до 10 мг – у 5 пациентов, атенолол в дозе 50 мг – у 5 пациентов. В процессе наблюдения из 15 пациентов, получавших пропранолол, 7 были переведены на прием метопролола в дозах 25-50 мг. В случаях тяжелых НРС использовали кордарон (3 пациента). Длительность приема препаратов составила от 1 до 12 лет. Терапию назначали при наличии у пациента значимых клинических проявлений и/или тяжелых НРС (частые НЖЭС или ЖЭС высоких градаций) по данным СМ ЭКГ. В назначении терапии мы во многом ориентировались на результаты исследований нашей кафедры, в частности, на группы диспансерного наблюдения больных ГКМП, предложенные И.И. Шапошником с соавт. [152]. Терапию назначали при наличии у пациента значимых клинических проявлений и/или тяжелых НРС (частые НЖЭС или ЖЭС высоких градаций) по данным СМ ЭКГ [52, 100].

2.10. Генетические исследования

Выполнялись на базе Учебной лаборатории микробиологии и иммунологии кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВПО «Челябинский государственный университет». Забор крови выполнялся на базе процедурного кабинета кардиологического отделения МАУЗ ОТКЗ ЧГКБ №1. Описание методик генетического исследования приведено в таблице 2.4.

Определение однонуклеотидного полиморфизма T174M (rs 4762) гена ангиотензиногена (AGT) проводилось с помощью ПЦР с двумя парами аллель-специфичных праймеров с флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени, согласно инструкции на используемый набор реагентов [45,105]. Определение инсерции/делеции Alu-повтора (rs4646994) в гене ангиотензин I -превращающего фермента (АПФ, ACE) проводилось с помощью ПЦР с электрофоретической детекцией

продуктов амплификации в 2% агарозном геле, согласно инструкции производителя на используемый набор реагентов [45,46]. Учёт результатов ПЦР-исследования проводился по наличию или отсутствию на электрофореграмме специфических полос амплифицированной ДНК. Длина специфических полос амплифицированных фрагментов ДНК: ACE I (инсерция Alu-элемента) 423 п.н.; ACE D (делеция Alu-элемента) 136 п.н.

Таблица 2.4 – Методики генетического исследования

Полиморфизм	Метод и тест-система	Трактовка результата
T174M (rs 4762) гена АГТ	ПЦР-РТ (НПФ «Литех», Россия, кат.№ s01118-100).	T174T – дикий тип, T174M – гетерозигота, M174M – гомозигота по мутантному аллелю.
Инсерция/делеция Alu-повтора (rs4646994) в гене АПФ	ПЦР-РТ (АмплиСенс, кат.№ O3-50-R0,5)	«ACE I/I» – полоса 423 п.н., нет полосы 136 п.н. – гомозигота по инсерции; «ACE D/D» – полоса 136 п.н. нет полосы 423 п.н. – гомозигота по делеции; «ACE I/D» – две полосы 423 п.н. и 136 п.н. – гетерозигота
MYH7 (G1816A) Val606Met (rs121913627)	ПЦР-РТ (НПФ "Литех", произведен на заказ)	GG – гомозигота по «дикому» аллелю; GA – гетерозигота; AA – гомозигота по мутантному аллелю

Генотипы гена бета-миозина MYH7 (G1816A) Val606Met (rs121913627) исследовали с помощью ПЦР с двумя парами аллель-специфичных праймеров с флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени. Набор реактивов для определения MYH7 G1816A (Val606Met) rs121913627 произведен НПФ

"Литех" (формат РТ-ПЦР и протокол амплификации по той же схеме, как и АГТ) на заказ для авторов исследования и не предназначен для коммерческих целей.

Генетические исследования проведены у 20 пациентов с ГКМП. Среди больных с ГКМП в данной подгруппе ГНКМП имела место у 16 пациентов (в том числе в 1 случае – апикальная), у прочих – ГОКМП. Средний возраст больных составил $47,6 \pm 13,9$ года, $M \pm \sigma$. Из их числа мужчин – 10, женщин – 10. До проведения генетического исследования 15 пациентов находились под длительным наблюдением в срок от 1 года до 27 лет, в среднем – $8,25 \pm 9,28$ года, $M \pm \sigma$. В 9 случаях отмечали клиническое прогрессирование заболевания. Критерии включения: наличие критериев ГКМП, согласие пациента на проведение генетического исследования. Критерий исключения – отказ от забора крови. В качестве группы сравнения для генетического исследования обследованы 88 больных с АГ либо ИБС, либо с их сочетанием. Из их числа мужчин – 40 (45%), женщин – 48 (55%). Основные критерии включения: наличие АГ и/или ИБС, возраст 18 – 65 лет, а также информированное согласие на забор крови в рамках исследования. У 9 пациентов имела место АГ как проявление ГБ I стадии, у 41 – ГБ II стадии. ГБ III стадии на фоне сочетания ГБ и ИБС выявлена у 36 пациентов, последствия ОНМК – у 2. Средний возраст описываемой группы – $52,6 \pm 10,1$ года, $M \pm \sigma$. Критериями исключения для описанной группы: отсутствие перечисленной сердечно-сосудистой патологии, возраст вне указанных выше значений и отказ от забора крови. Все больные заполняли лист добровольного информированного согласия перед проведением забора крови.

2.11. Статистические методы

Статистическая обработка материала осуществлялась при помощи программ STATISTICA версии 8.0.359.0 (StatSoft Inc, США, серийный номер STA862D175437Q), программы SPSS Statistics версии 17.0.0 (SPSS Inc, США, серийный номер 657180). Первичные базы данных создавались в программе Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США, номер продукта 82503-001-

0000106-38682) с последующим копированием в в другие программы для выполнения расчетов.

Примененные статистические методы исследования были выбраны и выполнялись на основании руководств В.И. Сергиенко и И.Б. Бондарева [113], О.Ю. Ребровой [97], А. Петри и К. Сэбина [91], В.М. Зайцева с соавт. [41], А. Банержи [10] и других [25, 40, 158]. Дискриминантный анализ выполнялся на базе кафедры математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики ГБОУ ВПО ЮУГМУ (заведующий кафедрой, доцент, канд. техн. наук Болотов А.А.)

Для статистической обработки материала использовали следующие методы: непараметрические критерии согласия, корреляционный, регрессионный и факторный анализ. Уровень доверительной вероятности был задан равным 95% , то есть решение о различии групповых средних принимали (нулевые гипотезы отвергали) в том случае, когда достигнутый уровень значимости p используемого статистического критерия принимал значения менее 0,05 (5%). Анализ нормальности распределения параметров производился визуально по данным гистограммы распределения анализируемых данных, расчётом асимметрии и эксцесса распределения параметров, а также с использованием D_n – критерия Колмогорова-Смирнова. По результатам расчётов выявили, что распределение части параметров в исследуемой выборке отличались от нормального ($D_n > 0.05$), для указанных показателей в таблицах приведена медиана и перцентили P_{25} и P_{75} ($Me [P_{25}; P_{75}]$). Прочие показатели в таблицах представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – среднее квадратичное отклонение. Для сравнения независимых между собой групп использовали критерий серий Вальда-Вольфовица (Wald-Wolflowitz test), U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test) и двухвыборочный критерий Колмогорова-Смирнова. Сравнение трех и более независимых групп по количественным признакам выполняли с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису (Kruskal - Wallis test). Далее указанные группы сравнивали попарно с использованием

непараметрического теста Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Для выявления статистически значимых различий групповых средних исследуемых параметров в динамике использовались непараметрический критерий знаков (Sign Test) и критерий знаковых рангов Уилкоксона (Wilcoxon Pairs Test).

Сравнение относительных величин проводили с использованием метода углового преобразования R. Fisher, критерия Мак-Нимара (McNemar's test), критерия χ^2 с поправкой Йетса. Анализ различия частот в трёх и более независимых группах осуществлялся при помощи критерия χ^2 Пирсона.

Чувствительность и специфичность ЭКГ-признаков определяли по общепринятым формулам [181]. В качестве верифицирующего метода при определении ложноположительных либо ложноотрицательных ЭКГ-признаков использовали ЭхоКГ. Рассчитывали для качественных признаков ОР и ОШ по общепринятым формулам, результат в таблицах приведен в виде: ОШ (либо ОР) \pm стандартная ошибка, а также 95%ДИ.

Для выявления взаимосвязей между основными клиническими и структурно-функциональными показателями проведен расчет корреляционных зависимостей с использованием коэффициентов ранговой корреляции по Ch. Spearman (r -Spearman), коэффициента ранговой корреляции M. G. Kendall (Kendall tau rank correlation coefficient - t), гамма-корреляции (Gamma Correlation) а также коэффициента корреляции K. Pearson (r -Pearson). Значимые статистики соответствовали коэффициенту ранговой корреляции Spearman $r_s > 0,362$ для заданного уровня значимости $p < 0,05$. Для описания взаимосвязей между различными клиническими, электрокардиографическими и структурно-функциональными зависимыми показателями выполняли также регрессионный анализ. Для построения математических моделей использовали методику пошагового дискриминантного анализа.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинические проявления гипертрофической необструктивной кардиомиопатии и их взаимосвязь с результатами инструментальных исследований

В таблице 3.1 представлено распределение основных клинических проявлений при исходном обследовании в исследованной группе больных ГНКМП. Как видно из таблицы 3.1, преобладающими являлись жалобы на перебои в работе сердца и сердцебиения, кардиалгии, а также стенокардия и синкопальные состояния. ХСН I– II ФК преобладала (у 87% больных), что подтверждается и суммой баллов ШОКС (1,65, что соответствует I ФК ХСН). У 42% больных отмечено 3 и более клинических проявления заболевания, при этом среднее число жалоб составило 2,27. При проведении корреляционного анализа выявлена прямая достоверная корреляция для присутствия 3 и более жалоб со стажем заболевания более 10 лет (коэффициент корреляции 0,687, $p < 0,05$), с началом заболевания до 39 лет (коэффициент корреляции 0,577, $p < 0,05$), а также со снижением ФУСВ (коэффициент корреляции 0,455, $p < 0,05$).

В связи с этим проведено сравнение основных клинических и структурно-функциональных параметров у пациентов с наличием 3 и более жалоб и прочих больных ГНКМП. Результаты сравнения представлены в таблице 3.2. Показаны только те параметры, для которых достигнуты статистически значимые различия.

Как видно из таблицы, большее число клинических проявлений определялось большим возрастом и длительностью заболевания, более выраженным ремоделированием сердца (как увеличением ЛП, так и выраженной асимметричной гипертрофией ЛЖ) и снижением как диастолической, так и сократительной функции ЛЖ.

Таблица 3.1 – Исходные клинические характеристики в исследованной группе 102 больных ГНКМП

Клинические характеристики	Значение признака
Качественные показатели, число (доля) больных	
Семейная форма	12 (12%)
Мужчины/Женщины	58 (57%)/44 (43%)
Начало заболевания до 39 лет	67 (66%)
Нет жалоб	6 (5,9%)
ХСН I ФК	45 (44%)
ХСН II ФК	43 (42%)
ХСН III ФК	14 (14%)
Сочетание жалоб (3 и более симптомов)	41 (40%)
«Аритмические» жалобы	52 (51%)
Сердечная астма	7 (6,9%)
Стенокардия	17 (17%)
Синкопальные состояния	18 (18%)
Кардиалгии	50 (49%)
Фибрилляция предсердий	10 (9,8%)
Количественные характеристики (Me [P25;P75])	
ШОКС, баллы	2,00[1,00;2,00]
Среднее число жалоб	2,00[1,00;3,00]
Длит. заболевания, годы	7,50[2,00;18,0]
ЧСС при осмотре, уд/мин	68,0[56,0;77,0]
САД, мм рт.ст.	120 [105;130]
ДАД, мм рт.ст.	70,0[70,0;80,0]

Таблица 3.2 – Клинические и структурно-функциональные параметры в зависимости от числа клинических проявлений ГНКМП

Параметры	До 3 жалоб (n = 61)	3 и более жалоб (n =41)	p
Клинические характеристики (Me [P25;P75])			
Возраст, годы	43,0 [28,0;53,5]	43,0 [37,0;53,0]	0,46
Длит. заболевания, годы	3,00 [1,00;11,0]	14,0 [6,00;25,0]	<0,01
Структурно-функциональные параметры			
ПЖО, отн.ед., M±σ	0,77 ±0,17	0,87 ±0,18	<0,01
ТМЖП, см, Me [P25;P75]	1,74 [1,45;1,99]	2,01[1,70;2,23]	<0,01
ОТС, отн. ед., M±σ	0,61 ±0,15	0,70 ±0,16	<0,01
КА, отн. ед., Me [P25;P75]	1,40 [1,23;1,88]	1,66 [1,35;2,11]	0,02
ЛП max, см, M±σ	3,52 ±0,76	3,99 ±0,85	<0,01
ВИР, мс, Me [P25;P75]	110 [100;130]	100 [80,0;120]	0,02
ФУСВ, %, Me [P25;P75]	14,3 [12,0;15,9]	12,3 [10,0;11,2]	<0,01

Таблица 3.3 – Клинические характеристики в зависимости от возраста начала ГНКМП

Клинические характеристики	До 39 лет (n = 67)	40 лет и старше (n =35)	p
Количественные характеристики			p
Возраст, годы, Me [P25;P75]	38,0[27,0;48,0]	53,0 [41,0;59,0]	<0,01
Длит. заболевания, годы, M±σ	13,0 ±10,6	4,78 ±6,70	0,01
ШОКС, баллы, M±σ	1,22 ±0,98	1,86 ±1,25	0,01
Среднее число жалоб, M±σ	1,72 ±1,35	2,54 ±1,37	0,02
САД, мм рт.ст., M±σ	115 ±19,4	130 ±23,8	0,01
ДАД, мм рт.ст., M±σ	72,9 ±13,1	79,1 ±12,5	0,04
Жалобы, число (доля) больных			χ^2
«Аритмические» жалобы	41 (63,1%)	11 (34,4%)	8,15*
Примечание: «*» - p <0,05			

Следующим этапом исследования явился анализ различий между пациентами с различным возрастом начала заболевания. В 66% случаев ГНКМП была выявлена в возрасте 39 и менее лет. В таблице 3.3 приведены результаты сравнения основных клинических характеристик у пациентов с различным возрастом начала заболевания. Представлены лишь те проявления заболевания, для которых при сравнении достигнуты статистически значимые различия. Как видно из таблицы, у пациентов с более ранним возрастом начала заболевания чаще отмечены жалобы на нарушения сердечного ритма. Как и следовало ожидать, длительность заболевания оказалась выше в первой группе. Во второй группе выше оказались уровни САД и ДАД. У пациентов с более поздним выявлением заболевания больше оказалась сумма баллов по ШОКС и число жалоб.

В таблице 3.4 приводятся результаты сравнения основных структурно-функциональных параметров в группах пациентов с различным возрастом начала ГНКМП. Приведены преимущественно те параметры, для которых обнаружены статистически значимые различия. Как видно из таблицы, у пациентов с более ранним началом ГНКМП оказались статистически значимо ниже размеры полостей желудочков (и, как следствие, основные объемы ЛЖ), меньше ММЛЖ. Диастолическая функция ЛЖ по показателю Е/А МК и ФПН оказалась ниже при более позднем начале заболевания.

Жалобы «аритмического» характера имели место у 53 % больных. В таблице 3.5 приведены результаты сравнения основных клинических проявлений и структурно-функциональных параметров, в зависимости от наличия «аритмических» жалоб при ГНКМП. Как видно из таблицы, «аритмические» жалобы чаще сочетались с ХСН III ФК, а также с большим стажем заболевания. Поскольку жалобы на перебои в работе сердца входят в балльную систему ШОКС, среднее число баллов при их наличии оказалось статистически значимо выше, как и среднее число жалоб в целом.

Таблица 3.4 – Структурно-функциональные параметры в зависимости от
возраста начала ГНКМП

Показатель	До 39 лет (n = 67)	40 лет и старше (n = 35)	p
КДРЛЖ, см, M±σ	4,51 ±0,09	4,94 ±0,11	<0,01
КСРЛЖ, см, M±σ	2,78 ±0,10	3,00 ±0,11	0,04
ТМЖП, см, M±σ	1,81 ±0,06	1,83 ±0,10	0,80
ТЗСЛЖ, см, M±σ	1,11 ±0,03	1,17 ±0,03	0,15
ЛП max, см, M±σ	3,65 ±0,10	3,91 ±0,16	0,06
КДО, мл, M±σ	92,9 ±3,69	121 ±7,40	<0,01
ИКДО, мл/м ² , Me [P25;P75]	48,8 [41,0;62,6]	63,2 [49,5;76,7]	<0,01
УО, мл, M±σ	67,1 ±2,82	88,6 ±6,58	<0,01
МО, л, M±σ	4,46 ±0,18	5,71 ±0,36	0,03
ММЛЖ, г, M±σ	315 ±16,1	375 ±23,1	0,02
ИММЛЖ, г/м ² , Me [P25;P75]	165 [133;191]	192 [157;228]	0,02
Е/А МК, отн.ед., M±σ	1,59 ±0,23	1,14 ±0,11	0,04
ФПН, %, M±σ	27,9 ±1,38	38,6 ±3,56	0,01
КДРПЖ, см, M±σ	1,67 ±0,08	2,02 ±0,15	0,03

Таблица 3.5 – Клинические характеристики и структурно-функциональные параметры в зависимости от наличия «аритмических» жалоб при ГНКМП

Показатель	«Аритмические» жалобы (n = 52)	Нет «аритмических» жалоб (n =50)	Сравнение групп
Клинические характеристики, число (доля) больных			χ^2
ХСН III ФК	11 (21%)	3 (6,0%)	6,75*
Примечание: «*» - p <0,05			
Клинические характеристики			p
Длит. заболевания, годы, M±σ	14,1 ±10,4	5,80 ±8,02	<0,01
ШОКС, баллы, M±σ	2,29 ±1,08	0,94 ±0,88	<0,01
Ср. число жалоб, M±σ	3,12 ±0,97	1,33 ±1,21	<0,01
Структурно-функциональные параметры			
ТМЖП, см, M±σ	2,02 ±0,49	1,60 ±0,39	<0,01
КА, отн. ед., M±σ	1,81 ±0,59	1,49 ±0,44	<0,01
ЛП max, см, M±σ	3,99 ±0,88	3,44 ±0,66	<0,01
ЛП min, см, M±σ	2,83 ±0,77	2,36 ±0,72	<0,01
ДЗЛК, мм рт.ст., M±σ	12,4 ±3,60	10,8 ±4,03	<0,01
ММЛЖ, г, Me [P25;P75]	335 [268;397]	307 [213;384]	0,04
ВИР, с, M±σ	0,10 ±0,04	0,12 ±0,01	0,04
ФУСВ, %, Me [P25;P75]	12,2 [9,76;14,2]	14,3 [12,3;16,0]	<0,01
ТПСПЖ, см, M±σ	0,55 ±0,15	0,48 ±0,13	0,02

«Аритмические» жалобы имели место у пациентов с более выраженной асимметрией ГЛЖ (то есть, с большей толщиной МЖП), с большей ТПСЖ и большими размерами ЛП. Помимо этого, у пациентов с «аритмическими» жалобами статистически значимо ниже оказался показатель ФУСВ и выше ДЗЛК. Следует подчеркнуть, что речь шла именно о пациентах с субъективными проявлениями НРС, анализ объективно выявленных НРС в исследованной группе приведен в следующих разделах.

В связи с малым размером выборки пациентов с III ФК ХСН проведено сравнение основных клинических проявлений и структурно-функциональных показателей между группой больных с ХСН I ФК (45 человек) и объединенной группой пациентов со II - III ФК ХСН (57 человек). В таблице 3.6 представлены результаты сравнения основных клинических проявлений и структурно-функциональных параметров в указанных группах.

Как видно из таблицы, более тяжелая ХСН имела место у пациентов с большей длительностью заболевания. Как и следовало ожидать, приступы сердечной астмы отмечены были только во второй группе. Соответственно, среднее число жалоб у больных второй группы оказалось достоверно выше. У пациентов с более тяжелой ХСН оказались достоверно большими размеры ЛП. При этом ФПН у данных больных была статистически значимо выше, а ВИР – ниже. Уровень NT-proBNP оказался статистически значимо ниже при ХСН I ФК.

Для уточнения возможных факторов, связанных с выраженностью ХСН и суммой баллов ШОКС при ГНКМП, проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 3.7. Наиболее значимая, хотя и слабая корреляционная связь выявлена между ФК ХСН и ПЖО, а также ИКДРЛЖ, максимальным размером ЛП. В случае ИКДРЛЖ корреляционная связь отрицательная.

Таблица 3.6 – Клинические проявления и структурно-функциональные параметры в зависимости от тяжести ХСН при ГНКМП

	ХСН I ФК (n = 45)	ХСН II - III ФК (n =57)	Сравнение групп
Клинические характеристики, число (доля) больных			χ^2
Сердечная астма	0	6 (10%)	5,03*
Синкопальные состояния	5 (11%)	13 (23%)	2,37*
Примечание: «*» - p < 0,05			
Клинические характеристики (M±σ)			p
Возраст, годы	39,4 ±14,5	46,8 ±12,6	0,03
Длит. заболевания, годы,	6,27 ±8,12	14,5 ±10,5	0,03
Ср. число жалоб	1,54 ±1,22	2,98 ±1,22	<0,01
Структурно-функциональные параметры (M±σ)			p
ВИР, мс	120 ±20,0	100 ±40,0	0,01
ФПН, %	27,2 ±10,4	34,3 ±12,0	0,02
ЛП max, см	3,59 ±0,74	4,06 ±0,90	0,04
ЛП min, см	2,51 ±0,77	2,85 ±0,76	0,03
NT-proBNP, пг/мл	243 ±103	712 ±335	<0,01

Таблица 3.7 – Некоторые факторы, определяющие функциональный класс ХСН и сумму баллов ШОКС при ГНКМП

Фактор	Коэффициент корреляции при p < 0,05
Для ФК ХСН	
Индекс КДРЛЖ	-0,382
ПЖО	0,443
ЛП max	0,411
Для суммы баллов ШОКС	
Индекс КДРЛЖ	-0,375
ТМЖП	0,365

Для показателя ШОКС выявлена слабая отрицательная корреляция с ИКДРЛЖ (то есть, при уменьшении данного параметра можно ожидать увеличения суммы баллов ШОКС), прямые корреляции – с толщиной МЖП. Таким образом, корреляционный анализ подтверждают связь изменений как ГЛЖ, так и увеличения ЛП с развитием ХСН при ГНКМП.

Проведено сравнение основных клинических характеристик и структурно-функциональных параметров у пациентов с наличием и отсутствием кардиалгий. Результаты сравнения представлены в таблице 3.8. У пациентов с кардиалгиями чаще отмечены синкопальные состояния, а также ХСН II ФК. Данные больные имели больший стаж заболевания и более низкие цифры САД. Сумма баллов по ШОКС при жалобах на кардиалгии оказалась также выше, хотя кардиалгии не входят в указанную балльную систему. Пациенты с кардиалгиями отличались статистически значимо более низкими значениями минутного и ударного объемов и более коротким ВПР ЛЖ. Для наличия кардиалгий выявлена достоверная прямая корреляция с присутствием у пациента синкопальных состояний (коэффициент корреляции 0,614, $p < 0,05$).

При сравнении групп пациентов с семейной и «спорадической» формами ГНКМП статистически значимых различий не выявлено ни для одного из клинических либо структурно-функциональных параметров.

В таблице 3.9 представлены результаты сравнения структурно-функциональных параметров при ГНКМП в зависимости от пола. Мужчин с ГНКМП отличали большие размеры полости ЛЖ, большая толщина его задней стенки, большая ММЛЖ. Соответственно этому, у мужчин также оказались большими объемы ЛЖ, причем не только КДОЛЖ, но и ИКДО, а также УО и МО. При этом ФВ ЛЖ у мужчин была ниже. Размер полости ПЖ оказался также выше. В то же время, ИЛП у мужчин оказался статистически значимо ниже. Таким образом, у мужчин с ГНКМП выявлено преобладание большего размера полостей желудочков, без значимого снижения сократимости и без существенного увеличения размеров ЛП.

Таблица 3.8 – Клинические характеристики и структурно-функциональные параметры в зависимости от наличия кардиалгий при ГНКМП

Параметры	Кардиалгии (n = 50)	Нет кардиалгий (n =52)	Сравнение групп
Клинические характеристики, число (доля) больных			χ^2
Синкопальные состояния	14 (28,0%)	4 (7,7%)	7,23*
Примечание: «*» - p <0,05			
Клинические характеристики (M±σ)			p
Длит. заболевания, годы	12,6 ±10,1	7,70 ±9,80	<0,01
ШОКС, баллы	2,10 ±1,23	1,17 ±0,96	<0,01
Ср. число жалоб	3,18 ±0,90	1,30 ±1,20	<0,01
САД, мм рт.ст.	116 ±22,1	124 ±21,0	0,05
Структурно-функциональные параметры			p
УО, мл, Me [P25;P75]	63,6 [50,4;84,8]	79,1[55,0;73,1]	0,04
МО, л, M±σ	4,54 ±1,72	5,19 ±1,47	0,03
ВИР, мс, M±σ	100 ±40,0	120 ±30,0	0,03

Таблица 3.9 – Структурно-функциональные параметры в зависимости от пола при ГНКМП

Показатели	Мужчины (n = 58)	Женщины (n =44)	p
КДРЛЖ, см, M±σ	4,94 ±0,70	4,25 ±0,57	<0,01
КСРЛЖ, см, M±σ	3,11 ±0,82	2,49 ±0,56	<0,01
ТЗСЛЖ, см, M±σ	1,19 ±0,20	1,05 ±0,20	<0,01
КДОЛЖ, мл, M±σ	116 ±34,9	83,4 ±26,8	<0,01
ИКДОЛЖ, мл/м ² , M±σ	57,9 ±22,1	47,9 ±15,3	0,01
УО, мл, M±σ	83,8 ±31,7	61,4 ±19,0	<0,01
МО, л, M±σ	5,38 ±1,60	4,10 ±1,38	<0,01
ММЛЖ, г, Me [P25;P75]	363 [288;476]	292 [208;327]	<0,01
ИММЛЖ, г/м ² , Me [P25;P75]	182 [150;238]	169 [127;188]	0,01
ФВ ЛЖ, %, M±σ	67,0 ±11,8	72,5 ±9,03	0,02
КДРПЖ, см, M±σ	1,93 ±0,59	1,56 ±0,78	<0,01
ИЛП, см/м ² , M±σ	1,97 ±0,41	2,12 ±0,32	0,02

Итак, самыми частыми жалобами при ГНКМП оказались «аритмические» (перебои в работе сердца, сердцебиения), а также кардиалгии. В исследованной группе преобладала ХСН I ФК. Стенокардия и синкопальные состояния встречались примерно с равной частотой. У пациентов с более ранним началом болезни в клинике преобладали нарушения сердечного ритма, а из структурно-функциональных особенностей обращала на себя внимание меньшая выраженность гипертрофии миокарда и дилатации полостей сердца. Напротив, пациенты с более поздним началом ГНКМП отличались более выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ. «Аритмические» жалобы характеризовали пациентов с более тяжелой ХСН и большей длительностью заболевания. Такие жалобы сочетались с большей ТМЖП, с большей толщиной миокарда передней стенки ПЖ и большими размерами ЛП, а также с более выраженными нарушениями как систолической, так и диастолической функции ЛЖ. Более тяжелая ХСН имела место у пациентов с большей длительностью заболевания. Кардиалгии чаще сопровождали более тяжелую ХСН. ХСН характеризовалась большими размерами ЛП, более выраженной гипертрофией миокарда и сниженной систолической функцией ЛЖ. У пациентов с кардиалгиями чаще отмечены синкопальные состояния, а также ХСН II ФК. Данные больные отличались большей длительностью заболевания, более низкими цифрами САД. Пациенты с кардиалгиями отличались также достоверно более низкими значениями минутного и ударного объемов, более коротким ВИР ЛЖ (что может отражать «псевдонормальные» и рестриктивные варианты нарушения расслабления ЛЖ). Следует отметить, что сумма баллов по ШОКС оказалась статистически значимо выше у пациентов с кардиалгиями, что может свидетельствовать о большей тяжести ХСН в данной подгруппе. Выявлены также некоторые гендерные различия в структурно-функциональном состоянии сердца при ГНКМП – у мужчин отмечены большие размеры полостей желудочков, без существенного увеличения размеров ЛП.

3.2 Изменения ЭКГ покоя при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии

Следующим этапом исследования явилось изучение изменений ЭКГ покоя в группе больных ГНКМП и их взаимосвязь с клиническими и структурно-функциональными параметрами. В таблице 3.10 представлены изменения ЭКГ при ГНКМП. Как видно из таблицы, наиболее частыми изменениями на ЭКГ при ГНКМП являлись нарушения процессов реполяризации (выявлены у 85 % больных). Речь идет об отрицательных зубцах Т, преимущественно в грудных отведениях, а также о депрессии сегмента ST, обычно в тех же отведениях, где обнаруживались отрицательные зубцы Т. На втором месте оказались ЭКГ-признаки гипертрофии ЛП. Амплитудные признаки ГЛЖ встречались примерно у половины больных, и в подавляющем большинстве случаев сочетались с реполяризационными нарушениями. Обращает на себя внимание близкая частота обнаружения по ЭКГ признаков гипертрофии ЛЖ и ПЖ.

Таблица 3.10 – Изменения ЭКГ при ГНКМП

ЭКГ-признаки	ГНКМП (n=102)
ГЛЖ, число (доля) больных	46 (45%)
ГПЖ, число (доля) больных	32 (31%)
Гипертрофия ЛП, число (доля) больных	55 (54%)
Гипертрофия ПП, число (доля) больных	16 (16%)
Патологические зубцы Q, число (доля) больных	54 (53%)
Депрессия ST и/или T (-), число (доля) больных	87 (85%)
ИВР, число (доля) больных	2 (1,9%)
ПБЛНПГ, число (доля) больных	2 (1,9%)
ПБПНПГ, число (доля) больных	6 (5,9%)

Частой находкой являлись патологические зубцы Q, хотя при ГНКМП речь идет преимущественно о глубоких (более $\frac{1}{4}$ R), но не расширенных

зубцах Q. У 2 пациентов был установлен ИВР, при этом анализ ЭКГ не проводили.

С учетом ранее предложенных типов ЭКГ при асимметричной ГЛЖ [157] в исследованной группе I тип (с преобладанием вольтажных признаков ГЛЖ и нарушений реполяризации) имел место в 44 (43%) случаях, II тип (с преобладанием атипичных зубцов Q) – в 27 (27%) случаях. Третий тип не выявлен, у прочих пациентов в 31 (30%) случае присутствовали признаки первых двух типов одновременно. Не удалось обнаружить связи клинических проявлений и структурно-функциональных изменений с типом ЭКГ.

Приведем примеры ЭКГ пациентов из обследованной группы. На рисунке 2 представлена ЭКГ пациента А., 57 лет. Пример I типа ЭКГ при асимметричной ГЛЖ.

Для пациентов с апикальной формой ГНКМП были характерны выраженные изменения зубца T в левых грудных отведениях. На рисунке 3 представлена ЭКГ пациента П., 56 лет, с апикальной ГНКМП.

У ряда пациентов без выраженной гипертрофии верхушки ЛЖ нами обнаружены сходные изменения ЭКГ. На рисунке 4 представлена ЭКГ пациента В., 22 лет, с наследственной ГНКМП (данное заболевание диагностировано у матери и старшей сестры).

Интересно отметить, что в ряде случаев при семейной ГНКМП отмечено сходство ЭКГ у пациентов – членов одной семьи. На рисунке 5 представлены ЭКГ матери (52 лет) и сына (26 лет).

При сравнительном анализе распространенности изменений ЭКГ в зависимости от клинических проявлений не выявлено статистически значимых различий в группах семейной и спорадической ГНКМП. При оценке различий между пациентами мужского и женского пола обнаружено статистически значимое различие по единственному параметру – ГЛЖ обнаружена у мужчин в 32 случаях из 58, у женщин – в 14 случаях из 44 ($\chi^2 = 5,51, p < 0,05$).

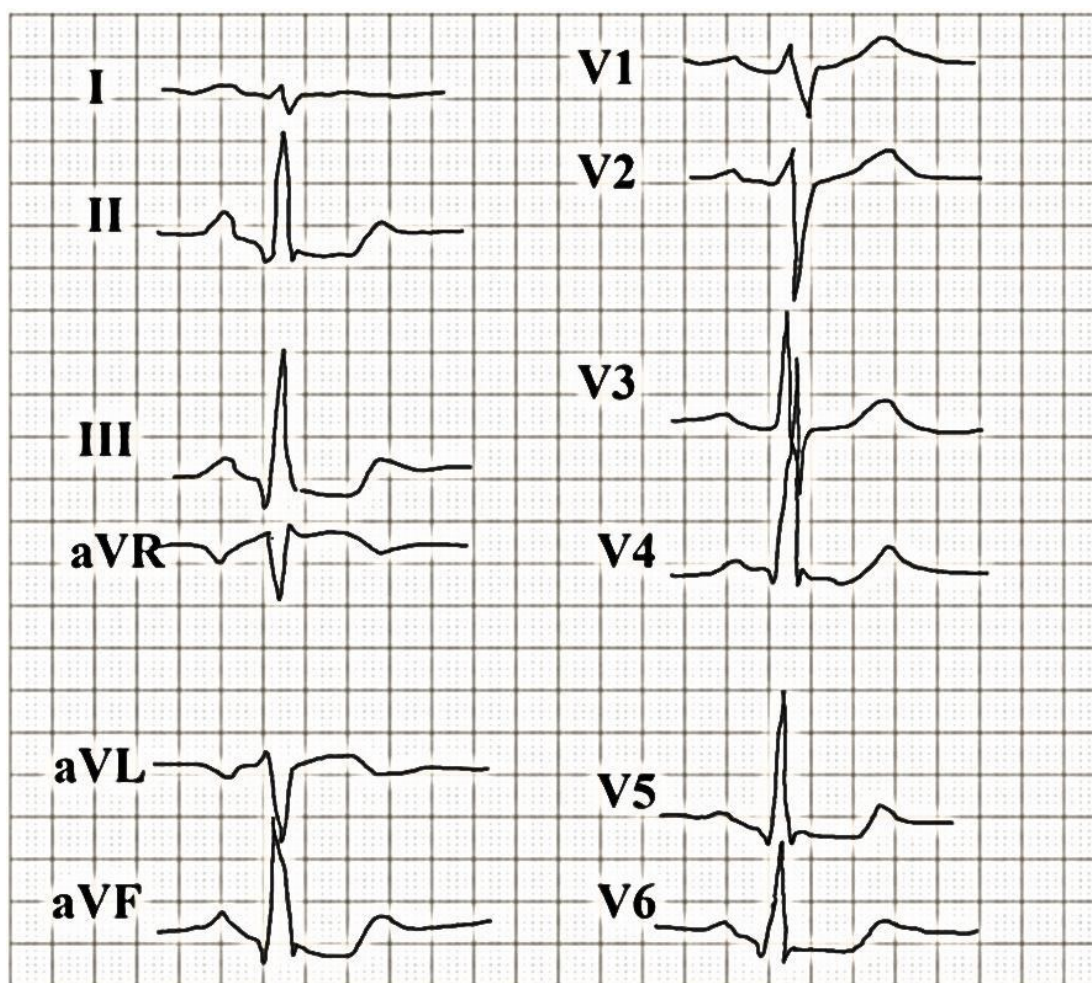


Рисунок 2. ЭКГ пациента 57 лет с ГНКМП. Присутствуют амплитудные признаки гипертрофии ЛЖ, а также нарушения реполяризации – депрессия ST во II, III, aVF, V4-V6. Пример I типа ЭКГ при асимметричной ГЛЖ. При проведении ЭхоКГ: ТМЖП 2,22 см в средней части, толщина задней стенки ЛЖ до 1,2 см.

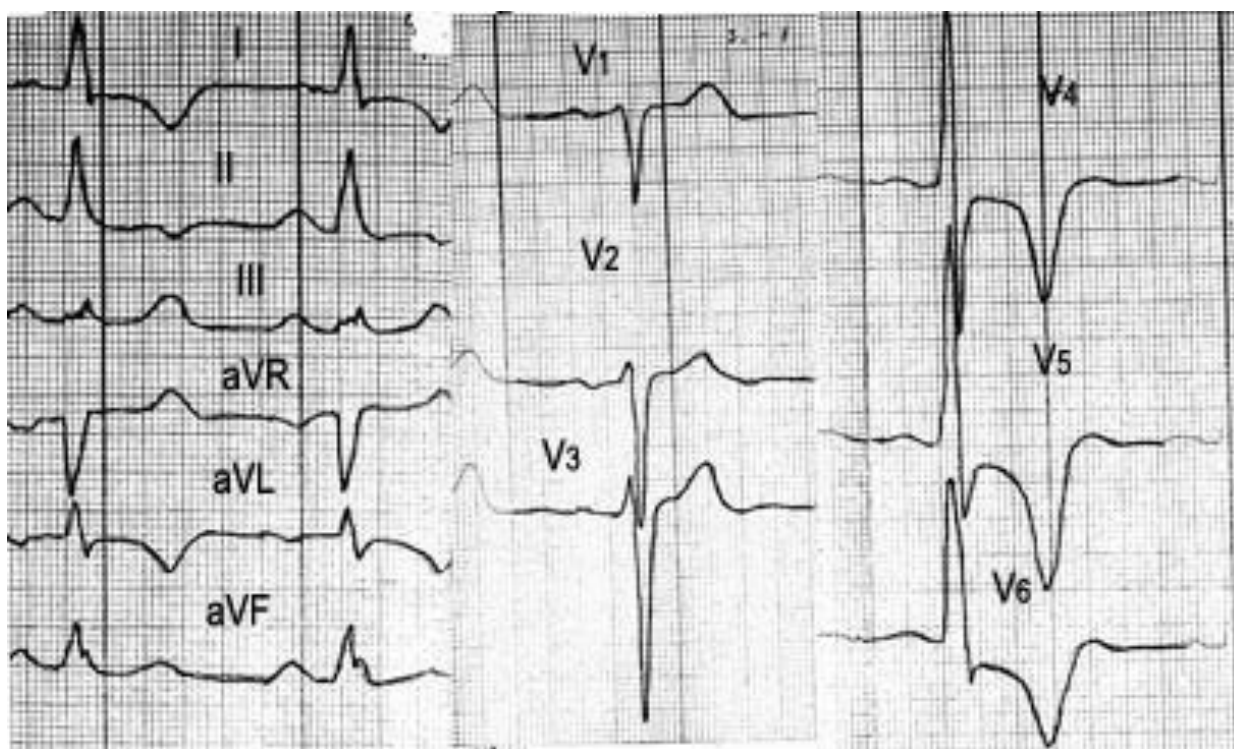


Рисунок 3. ЭКГ пациента П., 56 лет, с апикальной ГНКМП. Признаки гипертрофии левого предсердия и левого желудочка. «Гигантские» отрицательные зубцы Т в левых грудных отведениях. При проведении ЭхоКГ толщина миокарда в области верхушки составляла 2,23 см, ТМЖП – 1,33 см в нижней части.

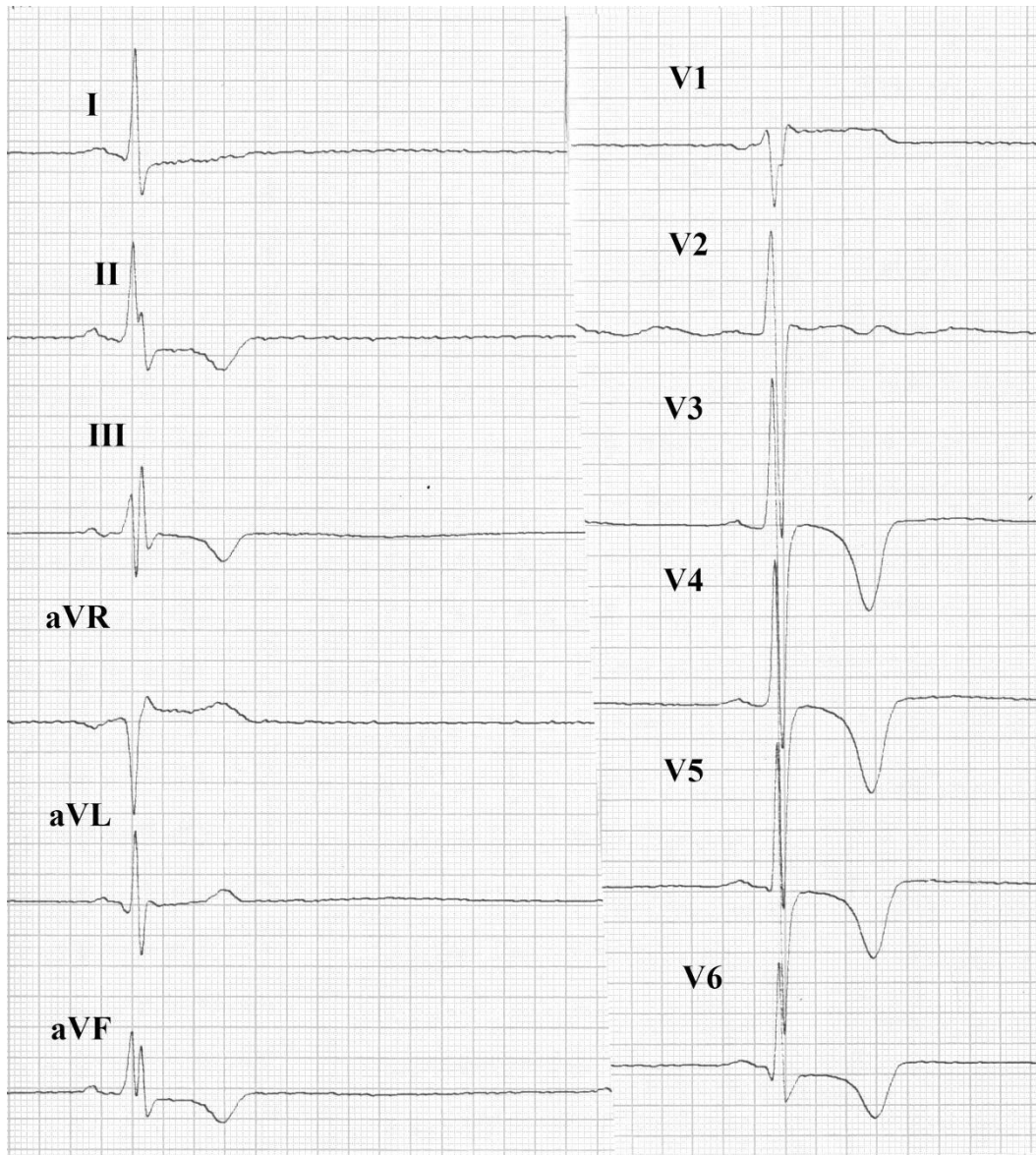


Рисунок 4. ЭКГ пациента 22 лет с семейной ГНКМП. Гигантские отрицательные зубцы Т в левых грудных отведениях сходны с таковыми при апикальной ГНКМП. При проведении ЭхоКГ – ТМЖП 2,30 см, ТЗСЛЖ 1,20 см, ТВ – 1,20 см.

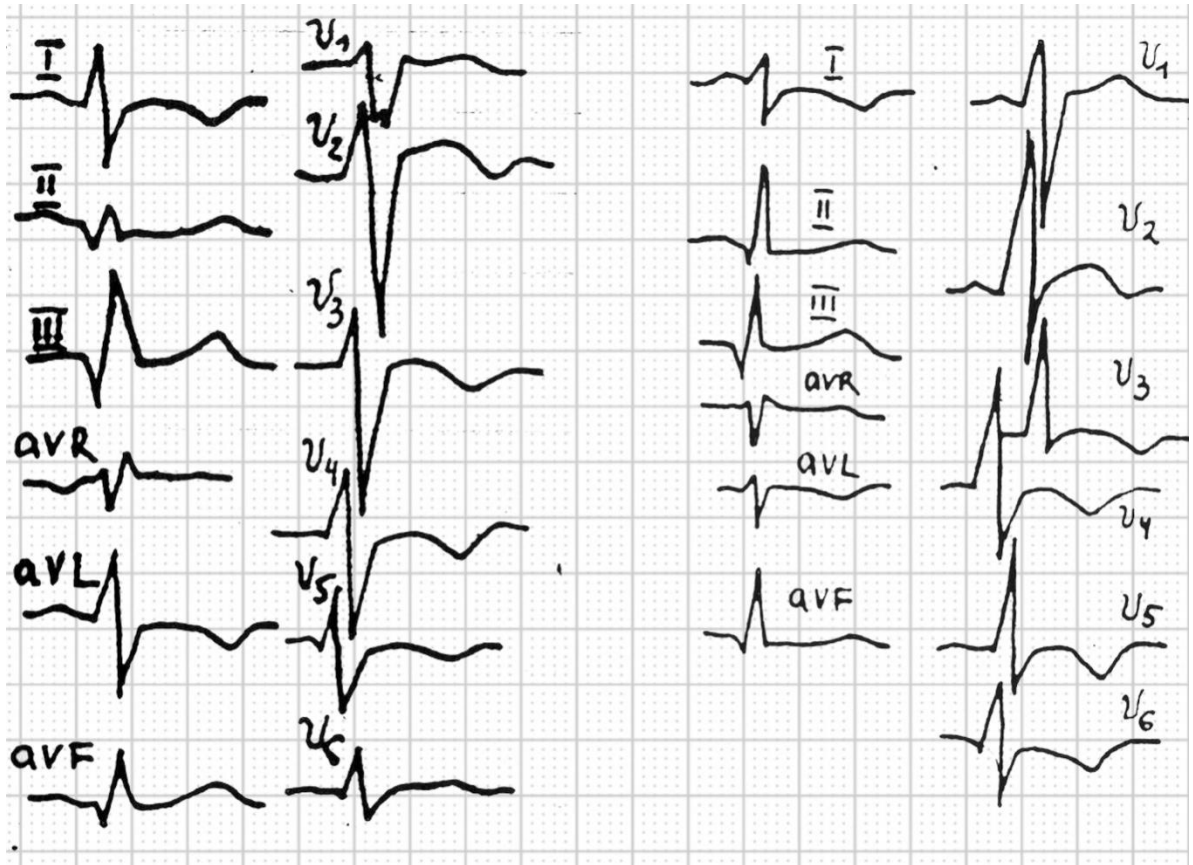


Рисунок 5. ЭКГ пациентов с семейной формой ГКМП. Слева – ЭКГ больного К., 26 лет. Справа – ЭКГ его матери, 52 лет. Зубцы Q в отведениях II, III, aVF, отрицательные зубцы T преимущественно в грудных отведениях. Две ЭКГ с практически идентичными изменениями. Пример II типа ЭКГ при асимметричной ГЛЖ.

У пациентов со стенокардией в 100% случаев выявлены нарушения реполяризации (у всех 17 больных, против 68 случаев из 85 у пациентов без стенокардии, $\chi^2 = 4,08$, $p < 0,05$). По-видимому, это объясняет тот факт, что первым диагнозом, который предполагали у больных ГНКМП при первом врачебном контакте, была ИБС. Наличие депрессии ST в любых отведениях на ЭКГ покоя показало прямую корреляцию с наличием ЭКГ-признаков ГЛЖ (коэффициент корреляции 0,857, $p < 0,05$). Не удалось выявить взаимосвязи между структурно-функциональными изменениями и присутствием отдельных ЭКГ-изменений в исследованной группе.

Следующим этапом исследования явилась оценка информативности ЭКГ-критериев ГЛЖ. Проведена оценка информативности ЭКГ-критериев ГЛЖ в группах больных ГНКМП и группе сравнения (всего 161 пациент), результаты представлены на рисунке 6. Как видно из рисунка, используемые ЭКГ-критерии отличались почти абсолютной специфичностью, но низкой чувствительностью, с высокой частотой ложноотрицательных результатов. Проведено сравнение информативности ЭКГ-критериев при ГНКМП и у пациентов с ИБС и АГ. Результаты представлены на рисунке 7.

При ГНКМП критерии ГЛЖ обладали более высокой чувствительностью. Отмечено достоверное снижение специфичности при использовании Корнельского произведения как по сравнению с индексом Sokolov-Lyon, так и при сравнении его специфичности с таковой в общей группе больных ($p < 0,001$). Частота ложноотрицательных результатов недостоверно снизилась, а ложноположительных достоверно увеличилась для Корнельского произведения и двух критериев ($p < 0,001$). При ИБС и АГ исследуемые критерии показали низкую чувствительность (достоверно ниже, чем при ГНКМП, $p = 0,03$). Специфичность Корнельского произведения оказалась достоверно выше ($p = 0,02$), чем при ГНКМП. Частота ложноотрицательных результатов в данной группе оказалась статистически достоверно выше, чем при ГНКМП ($p = 0,04$).

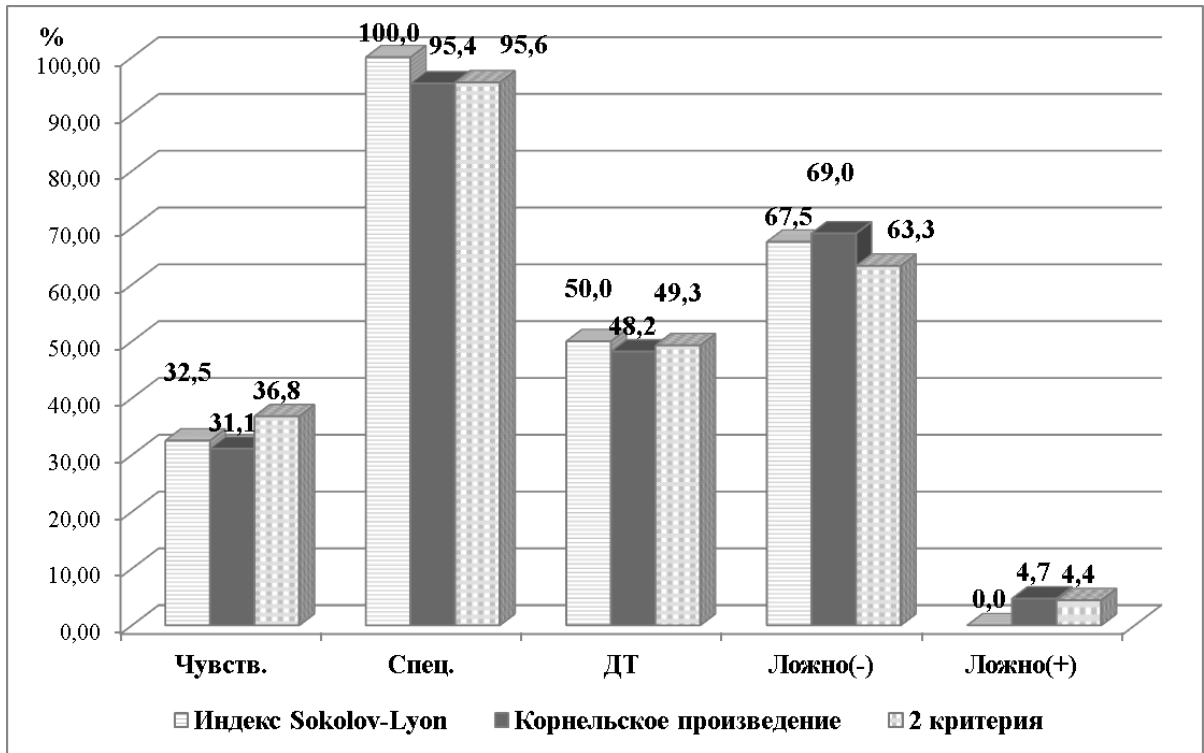


Рисунок 6. Информативность ЭКГ-критериев ГЛЖ (%) в общей группе из 161 пациента

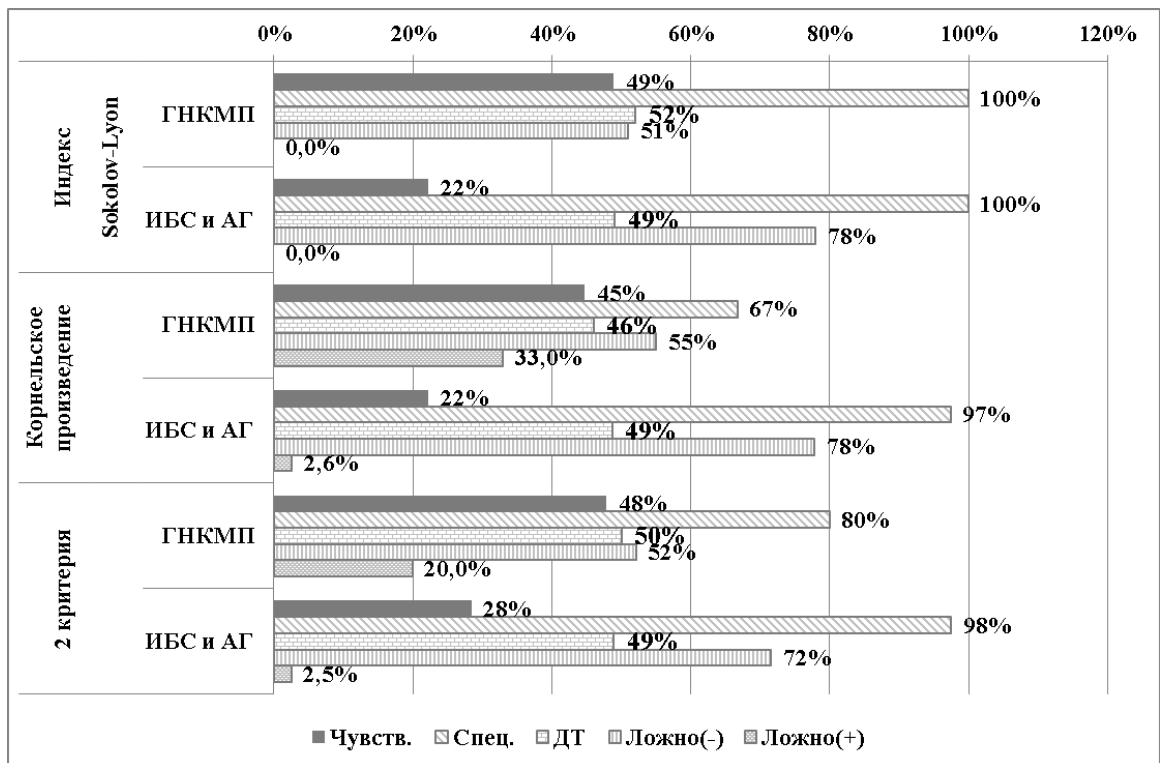


Рисунок 7. Информативность ЭКГ-критериев ГЛЖ (%) при ГНКМП, ИБС и АГ

Проведено сравнение основных структурных показателей в группах больных с наличием и отсутствием ЭКГ-критериев ГЛЖ (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Основные структурные показатели в зависимости от наличия ГЛЖ по двум ЭКГ-критериям ($M \pm \sigma$)

Показатель	ГЛЖ (n=61)	Нет ГЛЖ (n=100)	p
ММЛЖ, г	363 \pm 12,5	253 \pm 8,88	<0,01
ИММЛЖ, г/м ²	190 \pm 6,60	133 \pm 4,06	<0,01
КДРЛЖ, см	5,00 \pm 0,01	4,95 \pm 0,05	0,71
ТМЖП, см	1,71 \pm 0,06	1,18 \pm 0,03	<0,01
ТЗСЛЖ, см	1,22 \pm 0,02	1,06 \pm 0,02	<0,01
ТПСПЖ, см	0,60 \pm 0,02	0,43 \pm 0,01	<0,01

При наличии двух ЭКГ-критериев ГЛЖ выявлена статистически значимо большая толщина стенок ЛЖ, но не размер его полости. Таким образом, исследуемые ЭКГ-критерии практически полностью определялись толщиной миокарда ЛЖ, что объясняет их большую информативность при ГКМП. Обнаружена взаимосвязь гипертрофии ЛЖ и ПЖ. У больных с ЭКГ-признаками ГЛЖ выявлена большая ТПСЖ. Вероятно, это связано с включением в исследование пациентов с ГКМП, при которой могла иметь место гипертрофия передней стенки ПЖ.

Проведена оценка наличия в исследуемой группе ЭКГ-признаков ГПЖ. Использовали стандартный амплитудный критерий – индекс Sokolov-Lyon для ПЖ, который оказался положительным у 17 (10,6%) пациентов из 161. При этом у 16 пациентов из 17 имела место ГКМП. Таким образом, ЭКГ-признаки ГПЖ в исследованной группе оказались характерны почти исключительно для больных с ГКМП. Однако, такие признаки ГПЖ на ЭКГ могут считаться «ложными». Проведено сравнение КДРПЖ и ТПСЖ у 32 пациентов с ГКМП и наличием критерия Sokolov-Lyon для ПЖ и 70 пациентов с ГКМП без данного признака. В сравнение включили также показатели ТМЖП и КА. Результаты представлены в таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Сравнение структурных параметров в зависимости от наличия ЭКГ-признаков гипертрофии правого желудочка при ГНКМП

Показатель	ЭКГ-признаки ГПЖ (n=32)	Нет ЭКГ-признаков ГПЖ (n=70)	p
КДРПЖ, см, M±σ	1,87 ±0,62	1,76 ±0,66	0,33
ТПСПЖ, см, M±σ	0,53 ±0,12	0,52 ±0,16	0,32
ТМЖП, см, M±σ	1,89 ±0,43	1,74 ±0,48	0,17
КА, отн.ед., Me [P25;P75]	1,60 [1,23;1,90]	1,39 [1,25;1,89]	0,62

Не удалось обнаружить статистически значимых отличий КДРПЖ либо ТПСЖ в зависимости от ЭКГ-признаков ГПЖ. Не удалось выявить таких различий и по другим сравниваемым параметрам.

Проведена оценка информативности изменений ЭКГ для диагностики ГНКМП. Выбраны были следующие признаки: наличие ГЛЖ и ГПЖ по соответствующим индексам Sokolov-Lyon, наличие депрессии сегмента ST в левых грудных отведениях. Второй набор критериев: Корнельское произведение вместо индекса Sokolov-Lyon для гипертрофии ЛЖ. Третий набор критериев: наличие ГЛЖ по любому из двух ЭКГ-признаков. Остальные два признака во втором и третьем наборах совпадали с таковыми для первого набора. Диагноз ГНКМП предполагался при наличии 2 и более из трех признаков. Информативность данных наборов критериев представлена на рисунке 8. Указанные критерии оказались весьма информативны для диагностики ГНКМП. Включение в число критериев КП увеличивало основные показатели информативности, использование обоих критериев ГЛЖ повышало чувствительность. На рисунке 9. представлены наиболее значимые ЭКГ-признаки для скрининга ГНКМП.

Таким образом, можно сделать следующие выводы: Наиболее специфичным (100%) из исследованных ЭКГ-критериев ГЛЖ являлся индекс Sokolov-Lyon. Специфичность Корнельского произведения составляла от 66 до 97%. Чувствительность ЭКГ-критериев ГЛЖ – от 22 до 49%. Наиболее чувствительным (49%) оказался индекс Sokolov-Lyon.

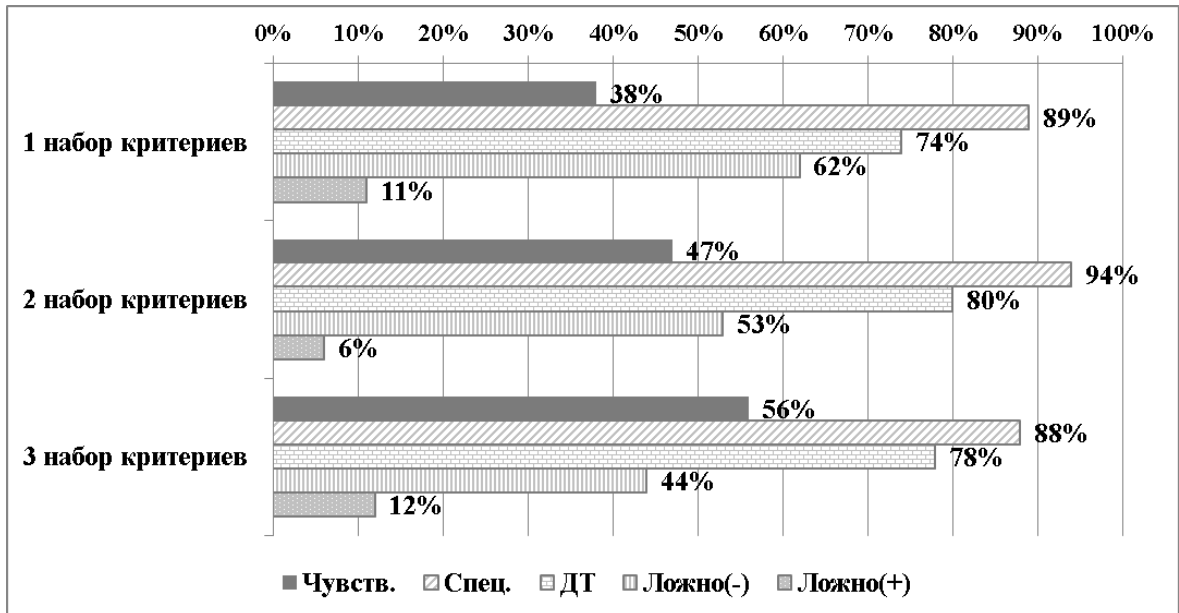


Рисунок 8. Информативность ЭКГ-критериев (%) для диагностики ГНКМП

ЭКГ-скрининг ГНКМП

1. $RV5+SV1 > 35$ мм или $RaVL+SV3 > 28$ мм (для мужчин) и > 20 мм (для женщин) или $RaVL+SV3 + (6 \text{ мм для женщин}) \times \text{ширину QRS} > 2440$ мм×мс
2. $RV1 + SV5 > 10,5$ мм
3. Депрессия ST и T (- либо -/+) в V5,6
 - Наличие 2 из 3 признаков заставляет подозревать ГНКМП

Рисунок 9. Наиболее значимые ЭКГ-признаки для скрининга ГНКМП.

Наибольшую чувствительность данные критерии проявляли при ГНКМП, в связи с большей выраженностью ГЛЖ. Диагностическая точность исследованных критериев при любой причине ГЛЖ составляла около 50%. Наличие ЭКГ-критериев ГЛЖ в обследованной группе больных ГНКМП определялось преимущественно толщиной миокарда, а не размером полости ЛЖ. Для ЭКГ-диагностики ГНКМП целесообразно применять набор ЭКГ-критериев, включающий в себя ЭКГ-признаки ГЛЖ и ГПЖ, наличие депрессии сегмента ST в левых грудных отведениях. Чувствительность такого комплекса при условии наличия 2 и более признаков составляла 38 - 56%, специфичность – от 88 до 94%, диагностическая точность – от 74 до 80%.

3.3. Результаты суточного мониторирования ЭКГ и оценки вариабельности сердечного ритма при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии

В таблице 3.13 представлены основные нарушения ритма сердца и нарушения проводимости, выявленные при СМ ЭКГ у больных ГНКМП.

Таблица 3.13 – Нарушения ритма и проводимости сердца у больных ГНКМП

Нарушения ритма и проводимости, число (доля) больных	ГНКМП (n=53)	ГОКМП (n=9)	Всего (n=62)
ЖЭС I-II гр.	21 (40%)	5	26 (42%)
ЖЭС III-IV гр.	11 (21%)	3	14 (23%)
Частая одиночная НЖЭ*	3 (5,7%)	0	3 (5,0%)
Парная и групповая НЖЭ	19 (36%)	2	21(34%)
Пароксизмы ФП	5 (9,4%)	1	6 (10%)
НЖТ	2 (3,9%)	0	2 (3,0%)
ЖТ	2 (3,9%)	2	4 (6,5%)
АВБ любой градации	10 (19%)	2	12 (19%)
Примечание: *частой одиночной НЖЭ считали наличие 20 и более эктопических комплексов в час.			

Как видно из таблицы, преобладающими НРС оказались ЖЭС, частая (преимущественно парная и групповая) НЖЭ. ЖЭС низких градаций преобладали, они отмечены у 40% больных ГНКМП. Эпизоды пароксизмальных ЖТ в исследованной группе при ГНКМП обнаружены лишь в 2 случаях. При сравнении частоты возникновения ЖТ при ГНКМП и ГОКМП $\chi^2 = 4,34$, $p < 0,01$. В то же время, частые одиночные НЖЭ и НЖТ выявлены только при ГНКМП, однако статистически значимых отличий между группами не выявлено. В целом аритмический синдром по данным СМ ЭКГ имел место у 96% обследованных больных.

Следующим этапом явилось сопоставление субъективных проявлений аритмий с данными СМ ЭКГ. Жалобы на «перебои в работе сердца», «замирание сердца» предъявляли 28,5% больных из числа обследованных с помощью СМ ЭКГ, на эпизоды сердцебиений – 32,7%. Обе группы жалоб присутствовали в 12,2% случаев. В 28 (52,8%) случаях любые нарушения ритма были бессимптомны. У 7 (14,3%) больных ГНКМП исследованной подгруппы отмечены эпизоды синкопальных состояний, можно предположить их связь с нарушениями ритма. Лишь в 5 (9,4%) случаях у пациентов, подвергнутых СМ ЭКГ, жалобы четко совпали с наличием каких-либо НРС по данным СМ ЭКГ, из них в 4 случаях – у женщин. Эпизоды ЖТ были бессимптомны у обоих пациентов с данным НРС при ГНКМП.

Проведено сравнение частоты основных НРС в группах больных с аритмическими жалобами (26 человек) и без таковых (27 больных). Результаты представлены в таблице 3.14. Как видно из таблицы, жалобы «аритмического» характера у больных ГНКМП могли соответствовать преимущественно желудочковым нарушениям ритма. Отношение шансов развития ЖЭС высоких градаций при наличии «аритмических» жалоб составило $3,56 \pm 0,75$, ДИ 0,83 – 15,3, $p < 0,05$. По другим нарушениям ритма статистически значимых отличий не выявлено, в отношении НЖЭ прогностическая ценность таких жалоб невелика.

Таблица 3.14 – Связь нарушений сердечного ритма по данным СМ ЭКГ и аритмических жалоб больных

Показатель	Есть жалобы (n=26)	Нет жалоб (n=27)	Сравнение групп
Число (доля) больных с НРС			χ^2
ЖЭС III-IV гр	8 (31%)	3 (11%)	3,11*
Примечание: «*» - $p < 0,05$			
Количественные показатели (M \pm σ)			p
Частота ЖЭС за сутки	394 \pm 160	35,5 \pm 19,1	0,04
Средняя градация ЖЭС	1,67 \pm 0,33	0,72 \pm 0,18	0,02

При оценке взаимосвязи между структурно-функциональными параметрами сердца и результатами СМ ЭКГ удалось выявить прямую корреляцию между ЛПmin и частотой НЖЭ ночью (коэффициент корреляции 0,450, $p < 0,05$). Взаимосвязи между структурно-функциональными параметрами ЛЖ и ПЖ и выраженностью ЖЭС выявить не удалось.

Проведено сравнение параметров ВСР в двух группах – у здоровых лиц группы контроля и больных ГНКМП. В таблице 3.15 представлены показатели ВСР, оцененные как в целом за 24 ч, так и отдельно за дневное время и в течение ночного сна. Для ВСР за сутки приведены данные о всех показателях, для дневного и ночного времени – только о тех, для которых достигнуто статистически значимое различие. Как видно из таблицы, статистически значимые различия между двумя группами выявлены для показателя мощности низкочастотных волн за сутки и в дневное время, а также для индекса централизации за сутки и ночью. Данные параметры при ГНКМП оказались ниже. По прочим параметрам статистически значимых различий между группой ГНКМП и контролем не выявлено.

Таблица 3.15 – Показатели ВСР в контрольной группе и у больных ГНКМП, рассчитанные за длительные промежутки времени

Параметр ВСР	Контроль (n=34)	ГНКМП (n=53)	p
	Сутки		
SDANN, мс, Me [P25;P75]	130 [109;164]	132 [109;160]	0,81
SDNNi, мс, M±σ	64,3 ±21,9	59,7 ±23,9	0,15
VLFdn, мс ² , Me [P25;P75]	1441 [112;2261]	1524 [1078;2165]	0,48
LFdn, мс ² , M±σ	659±65,5	540±65,8	0,01
HFdn, мс ² , M±σ	223±35,9	201±31,3	0,25
TPdn, мс ² , Me [P25;P75]	2194 [1695;3314]	1947 [1514;2712]	0,19
SDNNdn, мс, M±σ	63,8±3,75	59,1±3,28	0,16
pNN50dn, %, M±σ	12,5±2,06	11,0±3,62	0,28
rMSSDdn, мс, M±σ	37,1±3,54	37,2±2,96	0,98
LF/HFdn, отн.ед., M±σ	3,57±0,23	3,83±0,40	0,64
ИЦ сутки, отн.ед., Me [P25;P75]	0,47 [0,37;0,55]	0,36 [0,29;0,51]	0,02
День			
LFd, мс ² , M±σ	633±70,2	589±89,9	0,01
Ночь			
ИЦ ночь, отн.ед., Me [P25;P75]	0,46 [0,39;0,58]	0,40 [0,30;0,51]	0,04

Таблица 3.16 – Показатели ВСР у больных ГНКМП в зависимости от пола

Параметр ВСР	Мужчины (n=30)	Женщины (n=23)	p
	Сутки		
LF/HFdn, отн.ед., M±σ	4,20±0,53	2,99±0,34	0,04
Ночь			
LFnt, мс ² , M±σ	777±112	397±59,7	0,01
TPnt, мс ² , Me [P25;P75]	2310 [1590;4174]	1621 [1017;2337]	0,01
SDNNnt, мс, M±σ	70,8±6,00	50,7±3,63	0,02

Следующим этапом явился анализ взаимосвязи ВСП при ГНКМП с различными клиническими и структурно-функциональными параметрами. Первоначально проведено сравнение параметров ВСП в зависимости от пола больных. Результаты отражены в таблице 3.16. У женщин с ГНКМП отмечено статистически значимое снижение мощности спектра в области низких частот и общей мощности в ночное время, со снижением симпатовагального соотношения за сутки в сравнении с мужчинами.

При сравнении показателей ВСП у пациентов с семейной и спорадической формами ГНКМП статистически значимых различий не выявлено. Проведено сравнение показателей ВСП у пациентов ГНКМП с различными жалобами. Результаты сравнения для больных с кардиалгиями приведены в таблице 3.17. Вновь представлены только те параметры ВСП, для которых достигнуты статистически значимые различия. У пациентов с кардиалгиями отмечено снижение низкочастотной составляющей спектра ВСП как за сутки, так и в ночное время, со снижением симпатовагального соотношения за сутки, а также снижение вариабельности сердечного ритма по показателю $rMSSD$ ночью.

Затем проведено сравнение показателей ВСП у пациентов ГНКМП с наличием и отсутствием синдрома стенокардии. Результаты сравнения приведены в таблице 3.18. Представлены параметры ВСП, для которых выявлены статистически значимые различия. Как видно из приведенной таблицы, у пациентов с синдромом стенокардии при ГНКМП также имело место снижение общей мощности спектра за счет очень низких частот, как в дневное, так и в ночное время, а также повышение индекса централизации за сутки.

Интересно, что у пациентов с наличием «аритмических» жалоб обнаружено статистически значимое снижение показателя $SDANN$ ($126 \pm 5,51$ мс против $146 \pm 8,58$ мс, $M \pm \sigma$, у больных без таковых жалоб, $p = 0,03$), для прочих параметров ВСП статистически значимых различий в зависимости от наличия указанных жалоб не было.

Таблица 3.17 – Показатели ВСР у больных ГНКМП в зависимости от наличия кардиалгий

Параметр ВСР	Кардиалгии (n=32)	Нет кардиалгий (n=21)	p
	Сутки		
LFdn, мс^2 , Ме [P25;P75]	440 [225;573]	429 [285;901]	0,04
LF/HFdn, отн.ед., $M \pm \sigma$	3,61 \pm 0,41	3,88 \pm 0,61	0,01
Ночь			
VLFnt, мс^2 , Ме [P25;P75]	1206 [809;1826]	1700 [976;3604]	0,04
TPnt, мс^2 , Ме [P25;P75]	1774 [1139;2478]	2637 [1641;5005]	0,03
rMSSDnt, мс, $M \pm \sigma$	37,4 \pm 5,08	50,0 \pm 5,56	0,04

Таблица 3.18 – Показатели ВСР у больных ГНКМП в зависимости от наличия стенокардии

Параметр ВСР	Стенокардия (n=18)	Нет стенокардии (n=35)	p
	Сутки		
VLFdn, мс^2 , Ме [P25;P75]	1218 [722;1571]	1653 [1139;2896]	0,01
TPdn, мс^2 , Ме [P25;P75]	1707 [115;2029]	2293 [1572;3828]	0,03
ИЦ сутки, отн.ед., $M \pm \sigma$	0,48 \pm 0,18	0,38 \pm 0,15	0,04
День			
VLFd, мс^2 , Ме [P25;P75]	1242 [783;1524]	1663 [1165;2999]	0,02
TPd, мс^2 , Ме [P25;P75]	1725 [1074;2142]	2186 [1577;3935]	0,04
Ночь			
VLFnt, мс^2 , Ме [P25;P75]	966 [757;1662]	1700 [976;3015]	0,01
TPnt, мс^2 , Ме [P25;P75]	1583 [1107;2440]	2328 [1641;4174]	0,04

Таблица 3.19 – Корреляция показателей ВСР и некоторых структурно-функциональных параметров при ГНКМП ($p < 0,05$)

Параметр ВСР	Структурно-функциональные параметры		
	ТПСПЖД	ЛП max	ФУСВ
LFdn, $мс^2$	-	-0,434	0,439
HFdn, $мс^2$	-	0,434	-
VLFDn, $мс^2$	-0,354	-	0,451
TPdn, $мс^2$	-	-	0,447
SDNNi, мс	-	-	0,447
LFnt, $мс^2$	-0,388	-	-
pNN50nt, %	-0,354	-	-

Таблица 3.20 – Количество пациентов с нижними возрастными границами параметров ВСР

Параметр	Число больных	%
SDNNi <20 мс	1	1,89
rMSSD <15 мс	6	11,3
pNN50 <0,1 мс	32	60,4
SDNN <50 мс	10	18,9
SDANN <40мс	0	0
Сочетание снижения различных параметров	17	32,0
Всего пациентов с достижением низких показателей ВСР	33	62,2
Всего больных	53	100

Проведен корреляционный анализ взаимосвязей между рядом структурно-функциональных показателей и параметрами ВСП при ГНКМП. В таблице 3.19 отражены результаты корреляционного анализа между параметрами ВСП и основными структурными показателями при ГНКМП. Приведены только те параметры, для которых выявлена достоверная корреляция. Для толщины стенки ПЖ обнаружена обратная корреляция с показателями низкой и очень низкой мощности спектра ВСП, что может отражать снижение ВСП при более выраженной гипертрофии ПЖ. В то же время, для размера ЛП выявлена слабая отрицательная корреляция с мощностью спектра низких частот за сутки и положительная – с мощностью высоких частот за сутки. Прямая слабая корреляция обнаружена между ФУСВ и мощностью спектра – как общей, так и по низким и очень низким частотам, а также с параметром SDNNi. Таким образом, снижение ФУСВ соответствовало снижению мощности спектра ВСП, преимущественно по низким и очень низким частотам.

В исследованной группе из 53 пациентов оценили количество пациентов с наличием нижних возрастных границ ВСП (то есть ниже «точки разделения» риска смерти). Результат представлен в таблице 3.20. У 62,2 % пациентов с ГНКМП хотя бы по одному из основных параметров ВСП были выявлены значения ниже «точки разделения» риска смерти. Проведено сравнение основных клинических, структурно-функциональных параметров и данных СМ ЭКГ у 33 больных с низкими значениями ВСП и 20 пациентов с сохранными параметрами ВСП. Результаты отражены в таблице 3.21. Представлены лишь те показатели, для которых достигнуты статистически значимые различия. Как видно из таблицы, снижению показателей ВСП ниже «точки разделения» сопутствовали более выраженные «аритмические» жалобы. Пациенты со сниженными основными показателями ВСП характеризовались большим числом ЖЭС, более низкой фракцией выброса и скоростью потока на ЛА.

Таблица 3.21 – Сравнение основных клинических и инструментальных показателей в зависимости от наличия снижения параметров ВСП

Параметр	Снижение ВСП (n=33)	Сохраненная ВСП (n=20)	Сравнение групп
Клинические характеристики, число (доля) больных			χ^2
Стенокардия	11 (20,8)	4 (7,55%)	1,09*
Кардиалгии	20 (37,7%)	9 (17,0%)	1,22*
«Аритмические» жалобы	19 (35,9%)	5 (9,43%)	5,33*
Синкопальные состояния	6 (11,3%)	1 (1,89%)	1,89*
Примечание: «*» - $p < 0,05$			
Инструментальные показатели ($M \pm \sigma$)			p
Число ЖЭС за сутки	255 \pm 677	117 \pm 426	0,02
ФВ ЛЖ, %	60,3 \pm 11,6	68,8 \pm 8,93	0,04
Max VЛА, см/с	89,3 \pm 14,5	103 \pm 17,0	0,02

Таблица 3.22 – Корреляция наличия снижения показателей ВСП и ряда клинических проявлений при ГНКМП

Показатели	Коэффициент корреляции при $p < 0,05$
Снижение любого параметра ВСП ниже «точки разделения» и наличие «аритмических» жалоб	0,524
Синкопальные состояния и низкие значения pNN50	0,614
Синкопальные состояния и низкие значения rMSSD	0,617
Синкопальные состояния и низкий ЦИ	0,837

Связь низких показателей ВСР с «аритмическими» жалобами удалось подтвердить и корреляционным анализом, результаты которого представлены в таблице 3.22. Как видно из таблицы, выявлена прямая корреляция ряда клинических проявлений, включая «аритмические» жалобы со снижением параметров ВСР.

Снижение ЦИ $<1,20$ имело место у 22 (41,5%) пациентов. Для увеличения ТМЖП >2 см и наличия снижения любых показателей ВСР ниже «точки разделения» выявлена прямая корреляция со значением коэффициента 0,481 и $p < 0,05$.

Следующим этапом явилось выявление взаимосвязей между результатами СМ ЭКГ и показателями ВСР. Для этого был выполнен корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 3.23.

Таблица 3.23 – Корреляции между показателями суточного мониторирования ЭКГ и вариабельности сердечного ритма ($p < 0,05$)

Показатели	Коэффициент корреляции
Частота НЖЭ в час днем и nHF	-0,450
Частота НЖЭ за сутки и VLFdn	- 0,453
Частота ЖЭС в час ночью и LFdn	0,391

В нашем исследовании удалось получить достоверную прямую корреляцию между частотой ЖЭС в час ночью и LFdn. Для НЖЭ обнаружена обратная корреляция с мощностью высокочастотного спектра ночью и очень низкочастотного (гуморального) – за сутки.

Таким образом, при изучении особенностей ВСР у больных ГНКМП можно сделать вывод, что ГНКМП характеризовалась преимущественным снижением мощности очень низких и низких (симпатических) частот спектра ВСР. Такое снижение оказалось особенно характерным для пациентов женского пола, а также при наличии жалоб на кардиалгии и при синдроме стенокардии. Возраст больных напрямую коррелировал с указанными изменениями ВСР. Нарушения систолической функции ЛЖ также

сопровождались нарушениями спектра ВСР за счет снижения очень низкочастотной и низкочастотной (симпатической) составляющей. Можно предполагать, что такие изменения соответствовали развитию стабилизации сердечного ритма по мере нарастания структурно-функциональных изменений. Примерно у 60% больных ГНКМП имело место снижение основных показателей ВСР ниже «точек разделения», что сопровождалось большей выраженностью основных жалоб и структурно-функциональных нарушений. Развитию нарушений ритма при ГНКМП соответствовало снижение variability сердечного ритма и повышение симпатической активности со снижением парасимпатического тонуса.

3.4. Переносимость динамической физической нагрузки при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии

В таблице 3.24 представлено сравнение результатов толерантности к нагрузке, а также показатели АД и ЧСС на высоте нагрузки у больных ГНКМП и в контрольной группе. Как видно из таблицы, переносимость нагрузки при ГНКМП была статистически значимо ниже, чем в группе контроля. При этом отличия связаны преимущественно с меньшей мощностью и длительностью нагрузки, а также с более высокой ЧСС на высоте нагрузки. Различий в реакции АД между группами не было.

Нагрузка прекращена у 22 (42%) больных в связи с достижением субмаксимальной ЧСС, у 18 (35%) – в связи с непреодолимым утомлением. У 6 (12%) больных возникла одышка, у 2 (3,9%) – нарушения ритма, у 11 (21%) – углубление исходной депрессии ST более чем на 2 мм. Один пациент прекратил пробу в связи со снижением АД, один – в связи с повышением АД, еще один – по внесердечным причинам. Сочетание двух причин прекращения нагрузки имели место у 12 (23%) пациентов. Нарушения ритма (не потребовавшие прекращения ВЭМ) возникали во время пробы и в восстановительном периоде у 6 (11%) больных.

Таблица 3.24 – Толерантность к нагрузке при ГНКМП и в группе контроля
($M \pm \sigma$)

Параметры	ГНКМП (n = 52)	Контроль (n = 22)	p
Мощность ВЭМ, Вт	122 \pm 5,38	168 \pm 6,20	<0,01
Длительность ВЭМ, мин,	8,49 \pm 0,45	12,8 \pm 0,64	<0,01
ЧСС, уд/мин	144 \pm 2,85	161 \pm 13,6	<0,01
САД, мм рт.ст.	166 \pm 3,52	167 \pm 5,36	0,77
ДАД, мм рт.ст.	74,1 \pm 1,82	79,5 \pm 4,04	0,24
СрАД, мм рт.ст.	120 \pm 2,21	123 \pm 3,88	0,54

Таблица 3.25 – Корреляция мощности и длительности ВЭМ с клиническими проявлениями и структурно-функциональными параметрами при ГНКМП

Показатели	Коэффициент корреляции при p <0,05
Ср. ФК ХСН и длительность ВЭМ	-0,368
ФУСВ и мощность ВЭМ	0,400
ИЛП и мощность ВЭМ	-0,462
ИЛП и длительность ВЭМ	-0,477

Проведен корреляционный анализ для оценки возможных взаимосвязей мощности и длительности ВЭМ с клиническими проявлениями заболевания и структурно-функциональными параметрами в покое (таблица 3.25). Выявлена обратная достоверная корреляция среднего ФК ХСН с длительностью нагрузки – то есть, при более выраженной ХСН переносимость нагрузки была ниже. Более высокая переносимость нагрузки ассоциировалась с более высокой ФУСВ. Для ИЛП выявлена обратная достоверная корреляция с мощностью нагрузки и ее длительностью. Таким образом, большие размеры ЛП ассоциировались с меньшей переносимостью нагрузки.

Следующим этапом исследования явилась оценка динамики показателей ЭхоКГ при ВЭМ. В таблице 3.26 представлена динамика ЧСС и основных структурно-функциональных показателей больных ГНКМП при ВЭМ. Приведены только показатели с достоверной динамикой. Как видно из таблицы, в ответ на нагрузку, помимо статистически значимого увеличения ЧСС, происходило увеличение скоростей потока и градиента давления на аортальном и пульмональном клапанах, увеличивался МО. При этом снижались КДОЛЖ и УО. Увеличивалась скорость второго пика наполнения на ТК, уменьшались время ускорения и время замедления предсердного потока наполнения на данном клапане. Увеличивался градиент пика Е МК, а также его скорость. ВИР ЛЖ также уменьшалось. Снижалось время сокращения задней стенки ЛЖ и время расслабления МЖП, а скорость расслабления МЖП возрастала. Данные изменения могли быть связаны с тахикардией, возникавшей в ответ на нагрузку. Достоверно повышался ВТГ. У 27 (52%) больных выявлено снижение ФУЗСЛЖ и ФУМЖП на 30% и более от исходной. У 46 больных ГНКМП удалось получить адекватное изображение потоков наполнения ЛЖ после нагрузки, а у 12 пациентов – такое же изображение для ПЖ. У 22 больных из 46 (48%) в динамике увеличилась степень диастолической дисфункции ЛЖ, у 3 – ПЖ.

Таблица 3.26 – Динамика ЧСС и структурно-функциональных показателей у 52 больных ГНКМП по окончании ВЭМ в сравнении с покоем ($M \pm \sigma$)

Параметр	Покой	ВЭМ	p
ЧСС, уд/мин	70,0 \pm 1,61	145 \pm 3,05	<0,01
КДРЛЖ, см	4,86 \pm 0,25	4,64 \pm 0,22	0,05
Тс ЗСЛЖ, с	0,26 \pm 0,01	0,22 \pm 0,01	0,01
Тр МЖП, с	0,28 \pm 0,02	0,25 \pm 0,01	0,05
V p МЖП, см/с	4,32 \pm 0,32	5,10 \pm 0,38	0,03
Пиковая скорость потока ЛА, см/с	105 \pm 4,20	118 \pm 6,63	0,02
Градиент ЛА, мм рт.ст.	4,67 \pm 0,34	6,20 \pm 0,71	0,01
Градиент ТК, мм рт.ст.	2,48 \pm 0,10	3,99 \pm 0,22	0,01
Градиент Ао, мм рт.ст.	6,40 \pm 0,61	7,82 \pm 0,70	<0,01
Пиковая скорость потока А ТК, см/с	72,6 \pm 1,81	78,6 \pm 3,51	0,01
Время ускорения пика А ТК, с	0,10 \pm 0,02	0,06 \pm 0,002	0,01
Время замедления пика А ТК, с	0,12 \pm 0,02	0,08 \pm 0,003	0,01
Градиент Е МК, мм рт.ст.	2,36 \pm 0,26	2,93 \pm 0,26	0,03
Пиковая скорость потока Е МК, см/с	75,0 \pm 4,22	82,8 \pm 4,19	0,02
ВТГ ЛЖ, мм рт.ст.	8,77 \pm 2,13	10,8 \pm 2,50	0,01
ВИР, с	0,08 \pm 0,01	0,06 \pm 0,01	<0,01
КДОЛЖ, мл	121 \pm 18,4	107 \pm 16,0	0,05
МО, л	2,52 \pm 0,18	3,50 \pm 0,42	0,03
УО, мл	48,7 \pm 12,6	34,7 \pm 9,07	0,02

Таблица 3.27 – Прирост структурно-функциональных показателей (в %) при нагрузках у больных ГНКМП ($M \pm \sigma$)

Параметр	Контроль (n = 22)	ГНКМП (n = 52)	p
ЛП max	12,8 \pm 4,10	6,11 \pm 1,32	0,03
ТМЖП	-29,6 \pm 5,36	-4,20 \pm 8,56	0,03
ТЗСЛЖ	-27,7 \pm 5,92	-6,00 \pm 8,69	0,03

Следующим этапом явилась оценка выраженности динамики структурно-функциональных показателей (прироста или снижения) в ответ на нагрузку. Прирост либо снижение оценивали как выраженное в процентах отношение разности значений параметра при нагрузке и в покое к его значению в покое. Сравнение проведено с группой контроля, результаты представлены в таблице 3.27. Размеры ЛП увеличивались при ВЭМ у больных ГНКМП статистически значимо меньше, чем у здоровых. При ГНКМП прирост толщины стенок ЛЖ превышал аналогичные показатели у здоровых.

Последним этапом исследования явилось исследование изменений УО у больных ГНКМП в ответ на ВЭМ. Снижение УО обнаружено у 15 (29%) больных. Степень снижения УО варьировала от 2 до 65%. Снижение более 30% от исходного имело место у 4 пациентов с ГНКМП.

Проведен корреляционный анализ с целью выявления взаимосвязи между мощностью выполненной ВЭМ и параметрами ВСР при ГНКМП. Результаты анализа представлены в таблице 3.28. Как видно из таблицы, для мощности выполненной ВЭМ выявлены достоверные слабые корреляционные взаимосвязи только с показателями мощности спектра очень низких и низких частот. Во всех случаях корреляции положительные, то есть преобладание в структуре спектра ВСР низкочастотной (гуморальной и парасимпатической) составляющей соответствовало большей переносимости динамической физической нагрузки. Высокое симпатовагальное соотношение за сутки, так и в дневное/ночное время наиболее значимо коррелировало с мощностью выполненной ВЭМ при ГНКМП.

Таким образом, при ГНКМП переносимость ВЭМ была ниже таковой у здоровых, что определялось, в том числе, наличием ХСН. Прекращение пробы в 35% случаев было связано с непреодолимым утомлением, в 42% – с достижением субмаксимальной ЧСС. Переносимость нагрузки при ГНКМП коррелировала с систолической функцией ЛЖ. Больные с исходно сохранной функцией сердца переносили нагрузку лучше.

Таблица 3.28 – Корреляция показателей ВСР с мощностью выполненной ВЭМ при ГНКМП ($p < 0,05$)

Параметр ВСР	Мощность ВЭМ
VLFdn, mc^2	0,394
LFdn, mc^2	0,397
TPdn, mc^2	0,400
SDNNdn, mc	0,370
LF/HFdn	0,420
VLFd, mc^2	0,358
LF/HFd	0,458
VLFnt, mc^2	0,347
LFnt, mc^2	0,347

В 52% случаев у больных ГНКМП в ответ на нагрузку возникало снижение сократимости МЖП и задней стенки ЛЖ, в 48% случаев увеличивалась выраженность диастолической дисфункции ЛЖ, в 29% случаев снижался УО. Большая мощность спектра ВСР в области очень низких и низких частот (симпатический спектр) коррелировала с большей переносимостью динамической физической нагрузки при ГНКМП.

3.5. Изменения ЭхоКГ при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии

3.5.1. Типы ремоделирования миокарда при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии

Первоначально проанализировали распространенность в исследуемой группе различных вариантов локализации гипертрофии. При этом использовали предложенную И.И. Шапошником классификацию [153]. Распределение типов гипертрофии у 102 больных ГНКМП представлено на рисунке 10. Как видно из рисунка 10, преобладал I тип локализации ГЛЖ. Интересно, что выявлена взаимосвязь между полом больных и вариантом локализации гипертрофии, представленная на рисунке 11.

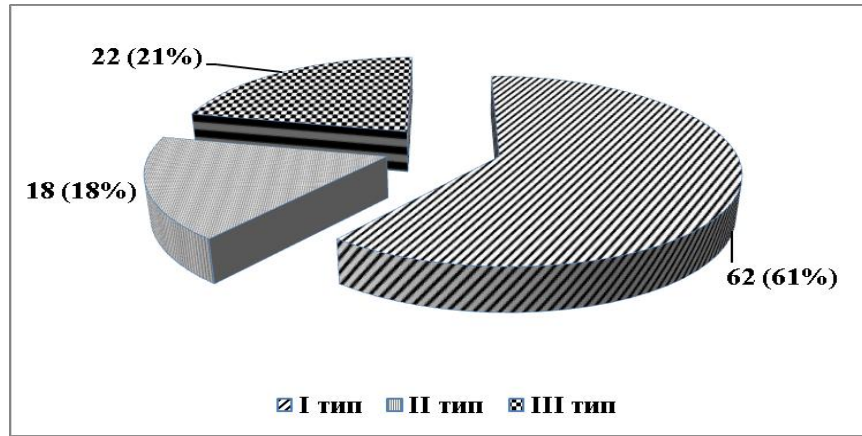


Рисунок 10. Распределение типов локализации гипертрофии миокарда у 102 больных ГНКМП

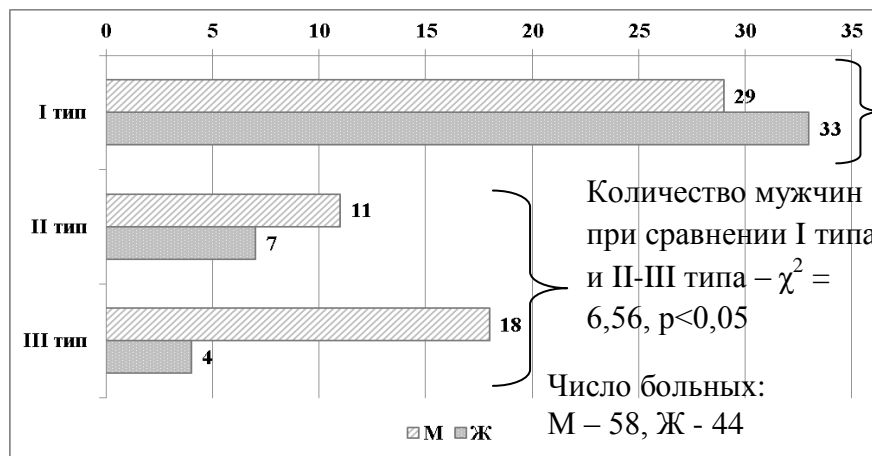


Рисунок 11. Взаимосвязь пола больных и варианта локализации ГЛЖ у 102 больных ГНКМП (число пациентов)

Таблица 3.29 – Структурно-функциональные параметры при трех вариантах локализации гипертрофии у больных ГНКМП

Параметр	Тип I (n=62)	Тип II (n=18)	Тип III (n=22)
КА, отн.ед., М±σ	1,81 ±0,58	1,51 ±0,52* ¹⁻²	1,55 ±0,37
ТПСПЖ, см, М±σ	0,48 ±0,10	0,56 ±0,12* ¹⁻²	0,58 ±0,20* ¹⁻³
ММЛЖ, г, Ме[Р25;Р75]	306 [240;366]	327 [283;401]	392 [318;512]* ¹⁻³
ФУСВ, %, Ме[Р25;Р75]	13,3[11,7;15,2]	14,3 [12,4;17,1]	10,4 [8,96;14,1]* ^{1-3,2-3}
ЛП max, см, М±σ	3,57 ±0,72	3,85 ±0,54	4,25 ±1,00* ¹⁻³
ИКДРЛЖ, см/м ² , М±σ	2,59 ±0,34	2,66 ±0,35* ¹⁻²	2,33 ±0,34* ¹⁻³

Примечание: «*» – p < 0,05, «1-2» – сравнение I и II типа, «1-3» – I и III типа.

Как видно из рисунка 11, наиболее распространенная ГЛЖ при ГНКМП оказалась характерной для мужчин. Выявлена достоверная прямая корреляция между мужским полом и более распространенной гипертрофией ЛЖ, то есть наличием II-III типа ГЛЖ (коэффициент корреляции 0,416, $p < 0,05$). В таблице 3.29 представлены некоторые структурно-функциональные параметры при трех вариантах локализации ГЛЖ, показаны только те параметры, для которых выявлено статистически значимое различие. Как видно из таблицы, I тип локализации гипертрофии отличался наибольшей асимметрией ГЛЖ, наименее выраженной гипертрофией ПЖ и наименьшей ММЛЖ. Для II типа был характерен наибольший относительный размер полости ЛЖ. III тип характеризовался наибольшей гипертрофией ПЖ и ММЛЖ, наименьшими размерами полости ЛЖ, увеличением полости ЛП. При этом подвижность стенок ЛЖ оказалась наименьшей, что предполагало скрытые нарушения сократимости. Гипертрофия миокарда выше 3 см была выявлена нами лишь в одном случае, у мужчины с I типом ГЛЖ (ТМЖП = 3,50 см).

Проведен анализ возможных взаимосвязей типов локализации гипертрофии миокарда при ГНКМП и клинических, а также других проявлений заболевания. Результат представлен в таблице 3.30. Для I типа ГЛЖ обнаружена взаимосвязь с наличием любого варианта диастолической дисфункции ЛЖ. Для III типа локализации ГЛЖ обнаружена связь с наличием у пациента ФП и более 3 клинических проявлений, со снижением ФУСВ и увеличением ПЖО, а также увеличением ЛП $> 4,0$ см.

При ГОКМП значение КА в среднем составило $1,80 \pm 0,10$, а при ГНКМП – $1,66 \pm 0,06$, $M \pm \sigma$, $p = 0,11$. Впрочем, максимальная ТМЖП при ГОКМП оказалась статистически значимо больше ($2,07 \pm 0,08$ см против $1,82 \pm 0,05$ см, $M \pm \sigma$, при ГНКМП, $p = 0,02$). Вообще увеличение КА $\geq 1,5$ выявлено у 68 (53%) из 128 больных ГКМП, в 17 случаях при ГОКМП и в 51 случае при ГНКМП ($p > 0,05$). Таким образом, асимметричная ГЛЖ встречалась с одинаковой частотой при обеих формах ГКМП.

Таблица 3.30 – Взаимосвязи типов локализации ГЛЖ и других проявлений заболевания при ГНКМП

Сравниваемые параметры	ОШ	95%ДИ
Для I типа ГЛЖ		
Любой тип ДДФ ЛЖ	3,46 ±0,60	1,06 – 11,2
Для III типа ГЛЖ		
ФП	6,17 ±0,70	1,57 – 24,2
≥3 клинических проявлений	2,64 ±0,48	1,04 – 6,74
↓ФУСВ	4,55 ±0,60	1,63 – 12,7
ПЖО>1,0	5,25 ±0,56	1,74 – 15,8
ЛП >4,0 см	3,35 ±0,48	1,30 – 8,62

Таблица 3.31 – Варианты ремоделирования левого желудочка в группе больных ГНКМП при использовании показателя ОТС

Параметры	ГНКМП (n = 102)			
	Норма	КГЛЖ	ЭГЛЖ	КРЛЖ
	1 (1,0%)	81 (79%)	6 (6%)	14 (14%)
Качественные показатели, число (доля) больных				
Тип локализ. ГЛЖ:				
I	0	49 (61%)	3 (50%)	8 (57%)
II	1	13 (16%)	3 (50%)	2 (14%)
III	0	19 (24%)	0	4 (29%)
Количественные показатели				
ИОТ, отн.ед., Ме [P25;P75]	0,39	0,51[0,44;0,57]	0,40[0,39;0,42]	0,47[0,43;0,49]
ОТС, отн.ед., Ме [P25;P75]	0,39	0,65[0,58;0,78]	0,43[0,40;0,44]	0,55[0,52;0,66]
КА, отн.ед., М±σ	1,00	1,76±0,53	1,36±0,53	1,46±0,47
ИММЛЖ, г/м ² , Ме [P25;P75]	103	181 [160;218]	177 [147;197]	107 [77,9;122]
ИКДО, мл/м ² , Ме [P25;P75]	57,3	53,9[43,9;65,1]	71,0[62,8;84,1]	43,4[29,8;48,7]
ФВ, %, М±σ	69,4	68,9±9,64	59,8±20,7	76,8±6,49
ФУСВ, %, Ме [P25;P75]	18,4	12,4[10,2;14,2]	17,1[16,0;17,3]	14,7[12,0;17,9]
Е/Амк, отн.ед., Ме [P25;P75]	1,50	1,19[0,81;1,69]	1,14[0,87;1,77]	1,21[0,40;2,19]
ВИР, мс, М±σ	100	100 ±4,00	110 ±2,00	110 ±2,00
ФПН, %, Ме [P25;P75]	33,0	30,0[22,0;39,8]	28,6[27,3;46,7]	23,7[12,5;48,0]

Рассчитывали показатель ОТС и, исходя из значений ОТС и ИММЛЖ, определяли вариант ремоделирования ЛЖ (норма, КГЛЖ, ЭГЛЖ, КРЛЖ) [99]. Результаты исследования представлены в таблице 3.31. Показано распределение локализации ГЛЖ и основные структурно-функциональные параметры. Наиболее часто при ГНКМП выявлена концентрическая ГЛЖ с выраженной асимметрией МЖП. Имели место и другие виды ремоделирования, на втором месте по частоте отмечено концентрическое ремоделирование. Нормальная геометрия миокарда имела место у 1 больного. Речь идет об апикальной форме ГНКМП с гипертрофией только области верхушки без перехода на прилежащие зоны МЖП или задней стенки ЛЖ (в указанных случаях больных относили к концентрическим типам ремоделирования). Дело в том, что толщина верхушки сердца не входит ни в формулу расчета ММЛЖ, ни в формулу расчета ОТС. Между тем, у данного пациента толщина миокарда в области верхушки сердца достигала 1,60 см. Сравнения групп ввиду большого различия объема выборок не проводили.

Однако данные расчеты были проведены с использованием показателя ОТС. В Рекомендациях по оценке структуры и функции камер сердца предлагается применять показатель ИОТ, не учитывающий толщину МЖП [99]. При применении указанной методики к группе больных ГНКМП получены результаты, представленные в таблице 3.32. Обращает на себя внимание значительное увеличение числа пациентов с эксцентрической ГЛЖ за счет уменьшения объема групп с концентрическими типами ремоделирования. Сравнения всех групп не проводили ввиду малого размера части выборок. Проведено сравнение только между группами КГЛЖ и ЭГЛЖ. Пациенты с ЭГЛЖ отличались статистически значимо большим ИКДО, меньшими значениями ИОТ и ОТС. В то же время, при ЭГЛЖ отмечен более высокий КА. Можно предполагать, что речь идет о гипердиагностике эксцентрического типа гипертрофии при использовании показателя ИОТ, не учитывающего ТМЖП.

Таблица 3.32 – Варианты ремоделирования левого желудочка при ГНКМП
при использовании показателя ИОТ

Параметры	ГНКМП (n = 102)			
	Норма	КГЛЖ	ЭГЛЖ	КРЛЖ
	1(1,0%)	76 (75%)	17 (16%)	8 (8%)
Качественные показатели, число (доля) больных				
Тип локализ. ГЛЖ:				
I	0	42 (55%)	14 (82%)	5 (63%)
II	1	13 (17%)	3 (18%)	1 (12%)
III	0	21 (27%)	0	2 (25%)
Количественные показатели				
ИОТ, отн.ед., Ме [P25;P75]	0,39	0,51[0,47;0,58]	0,39[0,37;0,41]*	0,51[0,34;0,64]
ОТС, отн.ед., Ме [P25;P75]	0,39	0,66[0,58;0,80]	0,59[0,54;0,67]*	0,62[0,39;0,74]
КА, отн.ед., Ме [P25;P75]	1,00	1,55[1,29;1,91]	1,97[1,80;2,48]*	1,30[1,20;1,63]
ИММЛЖ, г/м ² , Ме [P25;P75]	103	176[148;211]	197[177;231]	108[103;116]
ИКДО, мл/м ² , Ме [P25;P75]	57,3	50,3[25,6;84,9]	67,0[43,3;151]*	45,8[29,8;48,7]
ФВ, %, М±σ	69,4	69,6±10,3	66,2±13,0	74,5±6,44
ФУСВ, %, Ме[P25;P75]	18,4	12,4[10,4;14,5]	13,0[5,03;17,9]	14,7[12,3;17,3]
Е/Амк, отн.ед., Ме [P25;P75]	1,50	1,25[0,81;1,73]	0,93[0,83;1,53]	1,04[0,40;2,19]
ВИР, мс, Ме[P25;P75]	100	110 [80,0;130]	110 [90,0;130]	200 [130;480]
ФПН, %, Ме[P25;P75]	33,0	29,0[21,7;38,8]	32,8[22,6;48,3]	20,0[12,5;48,0]
Примечание: «*» - сравнение групп КГЛЖ и ЭГЛЖ, p <0,05				

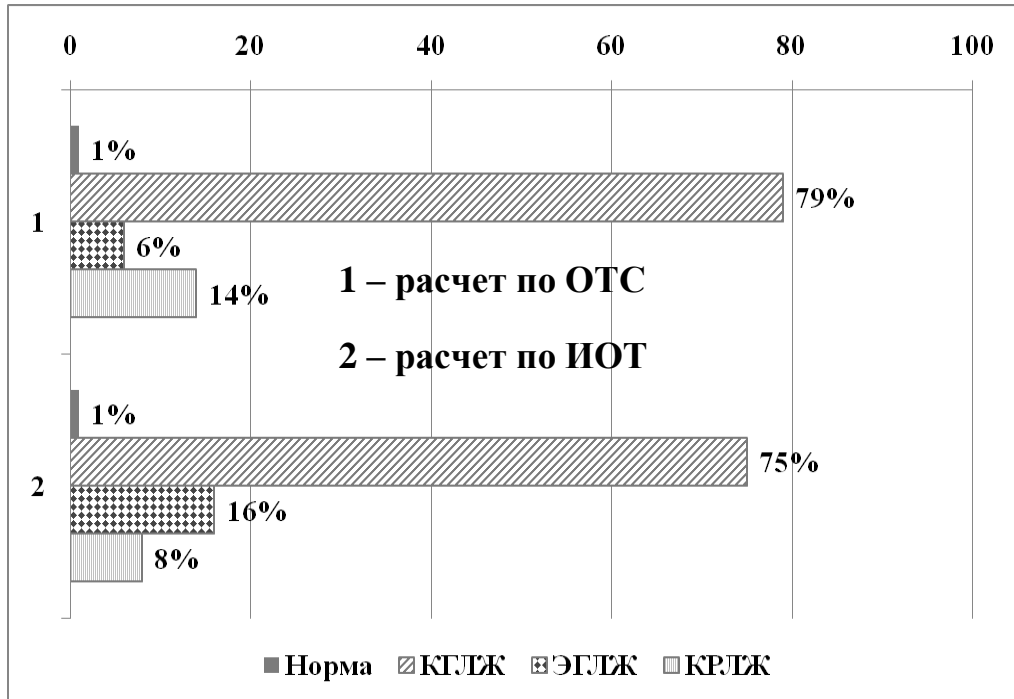


Рисунок 12. Сравнение распределения вариантов ремоделирования миокарда при ГНКМП при двух вариантах расчета (число пациентов)

Таблица 3.33 – Выраженность гипертрофии миокарда в баллах при ГНКМП и ГОКМП ($M \pm \sigma$)

Группа	ТМЖП1	ТМЖП2	ТВ	ТЗСЛЖ	Сумма
ГНКМП (n=102)	1,29±1,00	0,99±1,00	0,72±0,97	0,50±0,87	3,41±2,22
ГОКМП (n=26)	1,73±0,83	1,15±1,01	0,92±1,02	0,54±0,90	4,27±2,80
p 1-2	0,04	0,35	0,35	0,82	0,22
Примечание: p 1-2 – сравнение ГНКМП и ГОКМП.					

В действительности, из 17 пациентов с ЭГЛЖ в 15 случаях КА превышал 1,5, а в 8 случаях был больше 2. Вызывает сомнения наличие у таких пациентов истинного эксцентрического ремоделирования. Таким образом, для больных ГНКМП более целесообразно, по-видимому, использовать для оценки ремоделирования показатель ОТС в сочетании с коэффициентом асимметрии гипертрофии и измерением толщины стенок ЛЖ на разных уровнях.

На рисунке 12 представлено сравнение распределения вариантов ремоделирования миокарда при ГНКМП при двух способах расчета типа ремоделирования, указано число пациентов.

Оценивали также выраженность ГЛЖ по шкале Wigle при ГНКМП и при ГОКМП. Результаты представлены в таблице 3.33. Как видно из таблицы, при ГНКМП статистически достоверно ниже, чем при ГОКМП, оказалась выраженность гипертрофии базальной части МЖП в баллах. При этом в прочих участках сумма баллов не отличалась от таковой при ГОКМП. Косвенно это может свидетельствовать о роли гипертрофии верхней трети МЖП в развитии обструкции выносящего тракта ЛЖ. Следующим этапом исследования явилось выявление связи выраженности гипертрофии миокарда по шкале Wigle при ГНКМП с прочими проявлениями заболевания. С этой целью выполняли корреляционный анализ. В таблице 3.34 представлены значения коэффициентов корреляции между рядом клинических и структурно-функциональных параметров, с одной стороны и суммой баллов шкалы Wigle – с другой. Показаны только значимые корреляции. Выраженность гипертрофии миокарда в баллах по шкале Wigle показала прямую корреляцию с выраженностью ХСН. Обнаружена обратная корреляция с показателем ФУСВ. Более выраженная гипертрофия МЖП и ЗСЛЖ соответствовала наличию нарушений сократимости. Для показателей, отражающих преимущественно диастолическую дисфункцию ЛЖ (таких, как ИОЛП и ПЖО), обнаружены слабые прямые корреляции как с выраженностью гипертрофии МЖП, так и ЗСЛЖ.

Таблица 3.34 – Коэффициенты корреляции для выраженности гипертрофии миокарда по шкале Wigle при ГНКМП ($p < 0,05$)

Показатель	ТМЖП1	ТМЖП2	ТЗСЛЖ	Сумма
ФК ХСН		0,451		0,361
ИОЛП		0,369		0,315
ПЖО	0,394	0,390		0,341
ФУСВ	-0,747	-0,565		-0,594

Таблица 3.35 – Расчет ОШ для выраженности гипертрофии миокарда по шкале Wigle

Параметры	ОШ	95%ДИ
ТМЖП1 ≥ 1 балла		
Стенокардия	6,07 \pm 1,07	0,76-48,5
Синкопы	6,56 \pm 1,06	0,82-52,3
≥ 3 клинических проявлений	4,01 \pm 0,56	1,35-11,9
Снижение ФУСВ	10,9 \pm 0,66	2,98-40,2
ТЗС 2 балла		
ФП	6,14 \pm 0,78	1,35-28,0
Снижение ФУСВ	4,07 \pm 0,53	1,45-11,4

Для уточнения взаимосвязей выраженности ГЛЖ по шкале Wigle с клиническими и структурно-функциональными проявлениями заболевания произведен расчет ОШ. При этом учитывали различные суммы баллов в области ТМЖП (1 балл, 2 балла, 3 балла и 4 балла), а также наличие любой суммы баллов (более 1). Расчет произвели отдельно для перечисленных градаций гипертрофии миокарда. Наиболее высокие значения ОШ получены для наличия любой суммы баллов Wigle в области ТМЖП и наличия гипертрофии задней стенки ЛЖ. Результаты представлены в таблице 3.35. Для всех ОШ $p < 0,05$. Как видно из таблицы, наличие гипертрофии верхней трети МЖП любой степени выраженности могло способствовать развитию стенокардии, синкопальных состояний, увеличению числа жалоб, а также сопровождалось сниженной ФУСВ. Для наличия гипертрофии задней стенки ЛЖ не исключена связь с возникновением ФП и снижением ФУСВ.

Итак, у больных ГНКМП в 61% случаев гипертрофия миокарда была локализована в области МЖП, в 18% случаев захватывала также область верхушки ЛЖ, в 21% случаев имела место распространенная гипертрофия миокарда. Наибольшая выраженность гипертрофии миокарда при ГНКМП оказалась характерной для мужчин. При ГНКМП имели место различные типы ремоделирования миокарда ЛЖ с преобладанием наиболее неблагоприятной концентрической ГЛЖ (до 80% больных в зависимости от методики расчета) в сочетании с выраженной асимметрией гипертрофии. Можно рекомендовать при ГНКМП с целью оценки типа ремоделирования ЛЖ применение не только показателя ИОТ, но и показателя ОТС.

3.5.2. Изменения левого предсердия и правого желудочка при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии

В общей группе из 102 пациентов с ГНКМП увеличение ЛП более 3,8 см у женщин и более 4 см у мужчин обнаружено в 37 (36%) случаях, из них более 4,29 см – в 20 (20%) случаях, более 4,70 см – в 12 (12%) случаях. Увеличение ИЛП $\geq 2,30$ см/м² обнаружено в 30 (29%) случаях, более 1,99 см/м² – в 52 (50%) случаях, увеличение ПЖО > 1 – в 19 (19%) случаях.

Проведено сравнение структурно-функциональных параметров ЛП у 69 пациентов с ГНКМП (у данных пациентов выполнен подробный расчет показателей функции ЛП) в сравнении с нормой. Результаты представлены в таблице 3.36. Поперечные размеры ЛП и его объемы оказались статистически значимо выше при ГНКМП. Ниже в сравнении с нормой оказались продольные размеры ЛП. ИОЛП достоверно не отличался от нормы, хотя при ГНКМП он оказался несколько выше. При ГНКМП отмечалось снижение систолической функции ЛП. Это проявилось снижением %Da и ФО в сравнении с нормой. В то же время, ОО имел тенденцию к повышению, но достоверных различий между группой контроля и больными ГНКМП по этому показателю не обнаружено. ОО отражал сократительную, резервуарную и проводную функцию ЛП, то есть являлся интегральным показателем функции ЛП. При увеличении объемов ЛП (что соответствовало падению сократительной функции) ОО мог относительно увеличиваться, отражая повышенное наполнение камеры предсердия. Показатели сократительной (систолической) функции ЛП, напротив, оказались снижены при ГНКМП, то есть увеличенный объем крови в камере не вовлекался в гемодинамику. Снижение систолической функции ЛП при ГНКМП может быть выявлено и по более выраженному увеличению именно систолического (минимального) объема ЛП.

Сравнение по основным структурно-функциональным показателям ЛП проводилось также между двумя группами больных – ГОКМП и ГНКМП, статистически значимых различий не выявлено. Это свидетельствовало об однонаправленном изменении структуры и функции ЛП при обеих формах ГКМП. Таким образом, при ГНКМП имело место своеобразное ремоделирование ЛП – увеличение поперечных размеров со снижением продольных размеров, сопровождающееся снижением сократимости. Для оценки этого процесса нами использован коэффициент ремоделирования левого предсердия (КРЛП), известный также как индекс сферичности ЛП.

Таблица 3.36 – Структурно- функциональные показатели ЛП в группе контроля и при ГНКМП

Параметр	Контроль (n = 30)	ГНКМП (n = 69)	p
ЛП max, см, M±σ	2,90 ± 0,07	3,68 ± 0,09	<0,01
ЛП min, см, M±σ	1,79 ± 0,07	2,59 ± 0,09	<0,01
%Da, M±σ	38,3 ± 1,57	30,5 ± 1,23	<0,01
L max, см, M±σ	6,97 ± 0,21	6,18 ± 0,17	0,02
L min, см, M±σ	5,56 ± 0,17	5,22 ± 0,16	0,38
V max, см ³ , Me [P25;P75]	32,9 [15,5;83,7]	41,3 [13,0;223]	0,04
V min, см ³ , M±σ	9,64 ± 0,73	25,4 ± 2,08	<0,01
ОО, см ³ , Me [P25;P75]	25,3 [9,7;72,2]	18,5 [13,7;30,0]	0,10
ФО, %, M±σ	68,1 ± 1,80	48,5 ± 1,75	<0,01
ИОЛП, мл/м ² , M±σ	20,3 ± 8,04	26,7 ± 16,7	0,14
ИЛП, см/м ² , M±σ	1,72 ± 0,03	2,02 ± 0,04	<0,01
ПЖО, отн.ед., M±σ	0,53 ± 0,02	0,80 ± 0,02	<0,01

Таблица 3.37 – Корреляция между предсердно-желудочковым отношением и рядом клинических и структурно-функциональных показателей при ГНКМП

Параметр	Коэффициент корреляции при p <0,05
Стаж заболевания	0,530
Ср. функциональный класс ХСН	0,510
ТМЖП	0,430
ОТС	0,610
КА	0,370
ИОТ	0,590
ФУСВ	-0,570

Расчет КРЛП как отношения ЛП \max / L \max доказал наличие ремоделирования полости ЛП. Значение КРЛП в норме составило от 0,34 до 0,46 (по перцентильям P25 и P90), в среднем $0,38 \pm 0,01$; в общей группе больных ГКМП – $0,62 \pm 0,02$ ($M \pm \sigma$, $p = 0,001$). В группе больных ГОКМП среднее значение КРЛП составило $0,63$ [0,47;0,90]; при ГНКМП – $0,59$ [0,50;0,73]; Me [P25;P75] ($p = 0,02$ при сравнении данных групп). Наличие большего увеличения КРЛП при ГОКМП, чем при ГНКМП, доказывало наличие более выраженного ремоделирования ЛП при ГОКМП.

Увеличение ИОЛП >34 мл/м² при ГНКМП выявлено в 13 (19%) из 69. В связи с малым объемом выборки групп пациентов с увеличением ИОЛП прямого сравнения с прочими больными не проводили. При выполнении корреляционного анализа выявлены прямые корреляции для наличия увеличения ИОЛП и наличия сердечной астмы (коэффициент корреляции $r = 0,580$ при $p < 0,05$), для наличия увеличения ИОЛП, синкопальных состояний и стенокардии (в обоих случаях $r = 0,640$ при $p < 0,05$), для наличия ФП и наличия увеличения ИОЛП ($r = 0,700$ при $p < 0,05$). Для наличия увеличения ПЖО также выявлены достоверные корреляции с рядом клинических показателей: с наличием сердечной астмы ($r = 0,550$ при $p < 0,05$), синкопальных состояний ($r = 0,410$ при $p < 0,05$). Для числового значения показателя ПЖО обнаружены достоверные корреляции с рядом клинических и структурно-функциональных параметров, представленных в таблице 3.37.

Увеличение ИОЛП могло являться фактором риска возникновения жалоб на стенокардию и появления синкопальных состояний (в обоих случаях ОШ = $4,57 \pm 0,76$; 95%ДИ 1,04-20,2, при $p < 0,05$). Увеличение ПЖО могло быть фактором риска появления синкопальных состояний (ОШ = $4,71 \pm 0,59$; 95%ДИ 1,48-15,0, при $p < 0,05$) и фибрилляции предсердий (ОШ = $6,23 \pm 0,77$; 95%ДИ 1,38-28,1, при $p < 0,05$).

Учитывая большую точность индексированных показателей, проведен клинический анализ в зависимости от величины ИЛП. Больных с ИЛП выше $1,99$ см/м² было 35 человек из 69 (50% всех больных), с меньшими размерами

ЛП – 34 человека. При сравнении группы больных с увеличением ИЛП и группы больных с его нормальными размерами отмечено преобладание более высокого среднего ФК ХСН при увеличении ИЛП (средний ФК ХСН, соответственно, $1,48 \pm 0,11$ и $1,07 \pm 0,04$, $M \pm \sigma$, $p = 0,01$).

Проведено сравнение основных структурно-функциональных показателей ЛП в группах больных с различной выраженностью ХСН. В первую группу вошли 44 больных с ХСН I ФК, во вторую – 25 с ХСН II-III ФК. Результаты сравнения групп представлены в таблице 3.38, приведены параметры со статистически значимыми отличиями.

Таблица 3.38 – Структурно - функциональные показатели ЛП при различной выраженности ХСН у больных ГНКМП

Параметр	I ФК (n = 44)	II-III ФК (n = 25)	p
ЛП max, см, $M \pm \sigma$	$3,51 \pm 0,10$	$4,22 \pm 0,15$	0,01
ЛП min, см, $M \pm \sigma$	$2,43 \pm 0,10$	$3,11 \pm 0,17$	0,02
L max, см, Me [P25;P75]	5,80 [4,65;7,16]	6,80 [3,80;10,9]	0,03
V max, см ³ , Me [P25;P75]	39,2 [13,0;81,7]	63,6 [20,2;224]	0,02
ИЛП, см/м ² , Me [P25;P75]	1,81 [1,59;1,92]	2,29 [1,87;2,83]	0,03
ПЖО, отн.ед., $M \pm \sigma$	$0,75 \pm 0,02$	$0,94 \pm 0,04$	<0,01

Как видно из таблицы, в группе больных с ХСН II-III ФК отмечены большие поперечные и объемные размеры ЛП. Статистически значимо выше при большей выраженности ХСН оказались ИЛП и ПЖО, что отражает увеличение поперечных размеров ЛП.

Итак, увеличение ЛП обнаружено у 50% больных ГНКМП. При этом у 34% пациентов увеличение превышало 4,0 см. При ГНКМП происходило ремоделирование ЛП – тенденция к приобретению предсердием шаровидной формы за счет увеличения поперечных размеров и укорочения максимального продольного размера. При ГНКМП снижалась систолическая функция ЛП, что проявлялось снижением фракции опорожнения предсердия.

При изучении состояния ПЖ по данным ЭхоКГ при ГНКМП проведено сравнение основных структурно-функциональных показателей в контрольной группе (30 человек) и в группе из 69 больных ГНКМП с наиболее полной оценкой функции ПЖ. Результаты сравнения представлены в таблице 3.39. По сравнению с нормой при ГНКМП отмечена большая ТПСПЖ. Статистически значимо выше было время расслабления передней стенки ПЖ. Статистически значимо выше оказалась степень укорочения размера полости ПЖ, а степень утолщения стенки – ниже. Таким образом, при ГНКМП имела место преимущественно гипертрофия передней стенки ПЖ с нарушением его локальной диастолической и систолической функции. В целом увеличение ТПСПЖ обнаружено у 35 (50%) из 69 больных ГНКМП. При этом толщины стенки выше 1,0 см не было ни в одном случае. Увеличение размера полости ПЖ имело место у 6 (9%) больных, в одном случае – без сопутствующей гипертрофии передней стенки. Нарушение утолщения передней стенки ПЖ обнаружено у 52 (75,3%) пациентов.

Сравнение по основным структурно-функциональным показателям ПЖ проводилось также между двумя группами больных – с ГНКМП и ГОКМП. Результаты сравнения представлены в таблице 3.40. Статистически значимых различий между группами по большинству сравниваемых параметров не выявлено. При ГНКМП выше была скорость расслабления передней стенки ПЖ, а соотношение скоростей сокращения и расслабления стенки — ниже. РИР, напротив, оказался выше. Таким образом, ГНКМП отличалась меньшей выраженностью локальной диастолической дисфункции ПЖ.

При оценке возможного влияния гипертрофии ПЖ на клинику ГНКМП проведено сравнение пациентов с наличием и отсутствием ГПЖ, статистически значимых различий не выявлено. Для наличия гипертрофии ПЖ обнаружена прямая корреляция с появлением синкопальных состояний (коэффициент корреляции 0,561 при $p < 0,05$).

Таблица 3.39 – Структурно- функциональные показатели правого желудочка
в группе контроля и при ГНКМП ($M \pm \sigma$)

Параметр	Контроль (n = 30)	ГНКМП (n = 69)	p
КДРПЖ, см	1,62 ± 0,08	1,70 ± 0,07	0,65
КСРПЖ, см	1,02 ± 0,05	0,99 ± 0,05	0,20
ТПСПЖД, см	0,43 ± 0,02	0,53 ± 0,01	<0,01
ТПСПЖс, см	0,96 ± 0,03	1,00 ± 0,03	0,46
ЭПСПЖ, см	0,69 ± 0,04	0,64 ± 0,03	0,16
Max VTK, см/с	72,0 ± 1,99	66,9 ± 1,38	0,05
Е/А ТК, отн ед	1,43 ± 0,05	1,47 ± 0,07	0,63
Vс ПЖ, см/с	3,17 ± 0,25	3,37 ± 0,13	0,22
Vр ПЖ, см/с	4,70 ± 0,41	4,90 ± 0,30	0,91
Vс/Vр ПЖ, отн. ед.	0,72 ± 0,05	0,80 ± 0,04	0,41
Tс ПЖ, с	0,27 ± 0,01	0,28 ± 0,01	0,09
Tр ПЖ, с	0,19 ± 0,01	0,22 ± 0,01	0,03
РИР ПЖ, отн. ед.	1,49 ± 0,10	1,32 ± 0,04	0,09
КДРПЖ/КДРЛЖ, отн. ед.	0,32 ± 0,02	0,37 ± 0,02	0,04
ΔСП, %	36,6 ± 1,68	41,6 ± 1,60	0,04
%Т	132,3 ± 6,30	95,8 ± 4,61	<0,01
0,5КДР/ТПСПЖД, отн. ед.	1,96 ± 0,09	1,66 ± 0,06	<0,01

Таблица 3.40 – Структурно- функциональные показатели правого желудочка
при ГНКМП и ГОКМП (только при p <0,05)

Параметры	ГНКМП (n = 69)	ГОКМП (n = 15)	p
Vр ПЖ, см/с, M±σ	4,90 ± 0,30	3,35 ± 0,39	0,01
Vс/Vр ПЖ, отн. ед., Me [P25;P75]	0,77 [0,60;0,95]	0,99 [0,47;2,20]	0,01
РИР пж, отн. ед., M±σ	1,32 ± 0,04	1,08 ± 0,07	0,04

Представляет интерес выявление связи изменений ПЖ с изменениями других отделов сердца при ГНКМП. В связи с этим проведено сравнение основных структурно-функциональных параметров сердца у пациентов с наличием и отсутствием гипертрофии ПЖ. В таблице 3.41 представлено сравнение основных структурно-функциональных параметров у пациентов в зависимости от наличия ГПЖ. Показаны те параметры, для которых выявлены статистически значимые различия. Гипертрофия передней стенки ПЖ сопровождалась более выраженной ГЛЖ. Это доказывает статистически значимо большая ММЛЖ при наличии гипертрофии ПЖ. Особенно характерной для этих больных оказалось утолщение нижней части МЖП, верхушки и ЗСЛЖ. Интересно, что и размер полости ПЖ у данных больных был достоверно выше, несмотря на отсутствие в целом тенденции к дилатации ПЖ при ГНКМП. С целью выявления возможного влияния нарушения функции МЖП на структурно-функциональное состояние ПЖ проведено сравнение параметров ПЖ у пациентов с фракцией утолщения МЖП менее 20% (18 больных) и у пациентов с сохраненной сократимостью МЖП. Статистически значимых различий не выявлено ни по одному из структурно-функциональных параметров ПЖ. Для оценки факторов, связанных с размером полости, толщиной стенки и показателями функции ПЖ при ГНКМП, проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 3.42. Как видно из таблицы, для размера полости ПЖ и толщины стенки ПЖ выявлена прямая корреляция с ТЗСЛЖ и размерами ЛП. Таким образом, при ГНКМП выраженная гипертрофия преимущественно ЗСЛЖ сопровождалась развитием ГПЖ. Прямая корреляция размеров ЛП с размером полости и толщиной стенки ПЖ отражала, по-видимому, более выраженное ремоделирование ЛП при более выраженной ГЛЖ. Обнаружены достоверные прямые корреляции между показателями структуры и функции нижней трети МЖП и верхушки сердца и параметрами структуры и функции ПЖ. При этом для верхних двух участков МЖП таких взаимосвязей не выявлено.

Таблица 3.41 – Структурно-функциональные параметры в зависимости от наличия гипертрофии правого желудочка при ГНКМП ($M \pm \sigma$)

Параметр	Гипертрофия ПЖ (n= 35)	Нет гипертрофии ПЖ (n= 34)	p
ТЗСЛЖ, см	1,21 \pm 0,02	1,07 \pm 0,03	<0,01
ТМЖПЗ, см	1,56 \pm 0,06	1,32 \pm 0,06	<0,01
ТВд, см	1,44 \pm 0,06	1,22 \pm 0,04	0,01
ММЛЖ, г	339 \pm 14,1	286 \pm 18,6	0,02
ЛП max, см	3,88 \pm 0,12	3,49 \pm 0,12	0,01
ЛП min, см	2,86 \pm 0,12	2,37 \pm 0,13	0,03
ТПСПЖ, см	0,62 \pm 0,02	0,44 \pm 0,01	<0,01
ТПСПЖс, см	1,08 \pm 0,03	0,93 \pm 0,03	<0,01
КДРПЖ, см	1,88 \pm 0,01	1,53 \pm 0,06	<0,01

Таблица 3.42 – Некоторые клинические и структурно-функциональные параметры, взаимосвязанные с состоянием ПЖ при ГНКМП

Параметры	Коэффициент корреляции, $r < 0,05$
КДРПЖ и ТЗСЛЖ	0,413
ТПСПЖд и ТЗСЛЖ	0,406
КДРПЖ и ЛП max	0,430
ТПСПЖд и ЛП max	0,410
ТПСПЖс и ТМЖПЗ	0,440
ТПСПЖс и ТМЖПсЗ	0,429
ТрПЖ и Тс МЖПЗ	0,453
ТПСПЖд и ТВд	0,494
ТПСПЖд и ТВс	0,414
ТПСПЖс и ТВс	0,434
КСРПЖ и Тр В	0,405
ТПСПЖд и Тр В	0,456
ТПСПЖс и Тр В	0,492
ТПСПЖд и V сокр В	0,515
ТПСПЖс и V сокр В	0,558

Возник вопрос о возможной связи гипертрофии ПЖ с первичным кардиомиопатическим процессом. В связи с этим первоначально было проведено сравнение структурно-функциональных параметров ПЖ у пациентов с семейной формой ГНКМП (12 человек) и тех больных, у которых наследственный анамнез отсутствовал. Не удалось выявить достоверных различий ни по одному из параметров структуры и функции ПЖ.

Таким образом, при ГНКМП происходило ремоделирование ПЖ в виде гипертрофии его передней стенки. Подобные изменения обнаружены у 50% пациентов. Гипертрофия передней стенки ПЖ при ГНКМП сопровождалась нарушениями локальной диастолической функции этого отдела сердца. В связи с этим представляется полезным использовать для оценки функции передней стенки ПЖ такие параметры, как региональный индекс расслабления стенки, скорости сокращения и расслабления стенки и их соотношение. Дилатация полости ПЖ встречалась лишь в 6 (9%) случаях ГНКМП. Гипертрофия передней стенки ПЖ сочеталась с развитием более выраженной и распространенной гипертрофии ЛЖ, особенно его верхушечных отделов.

3.5.3 Нарушения сократимости левого желудочка при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии

В таблице 3.43 представлена распространенность нарушений систолической функции при ГНКМП. Как видно из таблицы, при ГНКМП снижение ФУСВ обнаружено у 63% больных, при этом лишь у 8 больных была снижена и фракция выброса. В таблице 3.44 представлены средние значения основных показателей сократительной функции при ГНКМП и в норме. Как видно из таблицы, при ГНКМП имело место снижение ФУСВ в сравнении с нормой. При этом статистически значимых отличий по показателю ФВ не выявлено. Снижение фракции утолщения можно объяснить снижением подвижности МЖП.

Таблица 3.43 – Фракция выброса и снижение ФУСВ при ГНКМП

Группа	ФУСВ снижена	ФУСВ $\leq 10\%$	ФВ $\leq 54\%$	ФВ $< 30\%$
ГНКМП (n=102)	64 (63%)	19 (19%)	8 (7,8%)	1(1,0%)

Таблица 3.44 – Сравнение ГНКМП и нормы по показателям сократительной функции

Показатель	ГНКМП (n=102)	Норма (n=30)	p
ФУСВ, %, Me [P25;P75]	13,0 [10,7;14,9]	20,6 [17,9;24,9]	<0,01
ФВ, %, M $\pm\sigma$	69,3 $\pm 11,0$	69,1 $\pm 5,21$	0,97
ФУМЖП, %, Me [P25;P75]	26,0 [19,1;34,7]	50,8 [20,7;68,6]	<0,01
ФУЗСЛЖ, %, Me [P25;P75]	55,3 [44,5;65,5]	63,1 [31,9;83,1]	0,04
ЭМЖП, см, M $\pm\sigma$	0,69 $\pm 0,19$	0,71 $\pm 0,11$	0,88
ЭЗСЛЖ, см, M $\pm\sigma$	1,11 $\pm 0,20$	0,88 $\pm 0,10$	0,04

Таблица 3.45 – Корреляция различных показателей сократительной функции при ГНКМП

Показатели	Коэффициент корреляции при p < 0,05
ФУСВ и ФВ	0,292
ФУСВ и ФУМЖП	0,521
ФУСВ и ФУЗСЛЖ	0,053

Следующим этапом исследования явилось уточнение связи между показателем ФУСВ и прочими показателями сократительной функции при ГНКМП. Для этого был проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 3.45. С целью устранения влияния выраженного снижения глобальной систолической функции на результат корреляции из расчета убраны случаи с ФВ $\leq 54\%$. По результатам корреляционного анализа наиболее сильная прямая корреляционная связь выявлена между ФУСВ и ФУМЖП. Связь же ФУСВ с параметрами подвижности задней стенки ЛЖ не выявлена. Данную связь нельзя объяснить особенностями расчета двух показателей. Дело в том, что в формуле расчета ФУСВ используется как показатель ТМЖП, так и ТЗСЛЖ в диастолу. С учетом сложности расчета ФУСВ в ряде случаев, вероятно, возможно использование более простого показателя фракции утолщения стенки для приблизительной оценки нарушений систолической функции.

Для оценки взаимосвязи клинических проявлений и снижения сократительной функции было проведено сравнение среднего числа жалоб и выраженности ХСН у пациентов с сохранной и сниженной ФУСВ (таблица 3.46). Из сравнения были исключены пациенты с ФВ $\leq 54\%$. При ГНКМП снижение ФУСВ соответствовало большей выраженности ХСН и большему числу жалоб. Проведен корреляционный анализ между снижением ФУСВ и рядом клинических параметров. Для числа жалоб коэффициент корреляции составил $r = -0,363$, для присутствия «аритмических» жалоб $r = 0,363$. Во всех случаях $p < 0,05$.

Таким образом, сократительная дисфункция при ГНКМП не была вполне бессимптомной. Для подтверждения связи снижения ФУСВ и наличия клинических проявлений произведен расчет ОР и ОШ, приведенных в таблице 3.47. Снижение ФУСВ увеличивало риск наличия тяжелой ХСН, «аритмических» жалоб, стенокардии, синкопальных состояний и большого числа клинических проявлений.

Таблица 3.46 – Клинические проявления в зависимости от нарушения сократительной функции ($M \pm \sigma$)

Показатель	ГНКМП (n=89)		
	ФУСВ снижена (n=41)	ФУСВ в норме (n =48)	p
Число жалоб	2,61±1,30	1,83±1,36	0,01
Средний ФК ХСН	1,71±0,72	1,35±0,79	0,05
ШОКС, баллы	1,97±1,22	1,33±1,10	0,01

Таблица 3.47 – Взаимосвязи снижения ФУСВ и клинических проявлений при ГНКМП по показателю ОШ

Снижение ФУСВ		
Сравниваемые параметры	ОШ	95%ДИ
ХСН ФК II-III	2,39 ±0,42	1,06-5,39
«Аритмические» жалобы	3,90 ±0,43	1,68-9,03
Стенокардия	3,80 ±1,07	1,19-12,1
Синкопы	4,32 ±0,59	1,37-13,6
Ср. число жалоб ≥ 3	2,99 ±0,42	1,30-6,85

Итак, при ГНКМП имело место снижение сократительной функции ЛЖ, рассчитанное по показателю ФУСВ. Указанные нарушения сократительной функции ЛЖ отмечены у 64 (63%) больных ГНКМП. Снижение ФУСВ при ГНКМП лишь у 8 больных из 64 сопровождалось снижением фракции выброса ЛЖ. Нарушения сократительной функции ЛЖ при ГНКМП преимущественно были связаны со снижением сократимости МЖП. Данные нарушения соответствовали большему числу жалоб и большей выраженности ХСН.

3.5.4. Диастолическая дисфункция при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии

Первоначально проведена оценка наличия диастолической дисфункции (ДДФ) ЛЖ при ГНКМП. На рисунке 13 представлены результаты оценки наличия различных типов ДДФ.

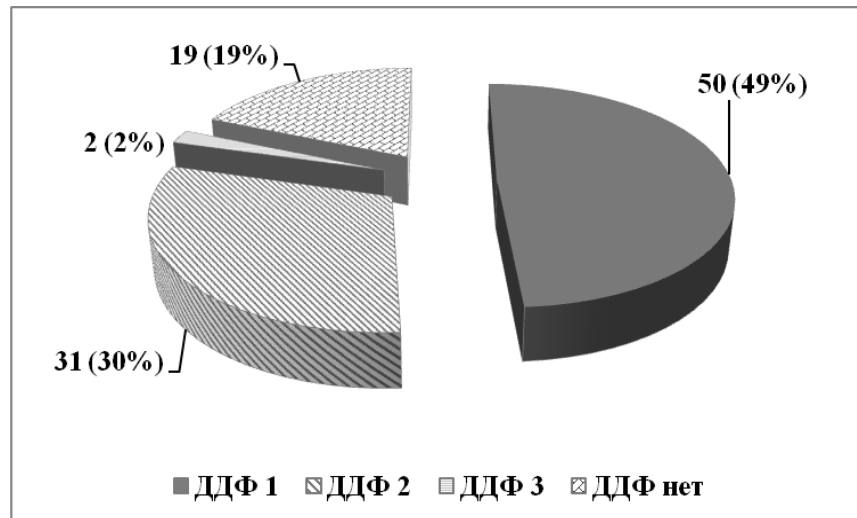


Рисунок 13. Типы диастолической дисфункции при ГНКМП

Выделяли пациентов с «гипертрофическим» типом трансмитрального потока или нарушением релаксации (1 тип ДДФ), с «псевдонормальным» типом (2 тип ДДФ) и с рестриктивным (3 тип ДДФ). Таким образом, при ГНКМП преобладал «гипертрофический» тип ДДФ ЛЖ (при этом в 2 случаях у пациентов отсутствовали жалобы, то есть речь шла о бессимптомной дисфункции). Данный тип отмечен примерно у половины больных ГНКМП. «Псевдонормальный» тип ДДФ обнаружен у 31 (30%)

больных, в 2 случаях такие нарушения оказались бессимптомными. Рестриктивный тип ДДФ оказался весьма редким и выявлен в 2 случаях при ГНКМП, также без клинических проявлений. В одном случае при рестриктивном типе ДДФ имело место бессимптомное снижение фракции выброса до 39,3%. Интересно, что у 19 (19%) пациентов не удалось выявить нарушений диастолической функции ЛЖ, сюда вошли и пациенты с постоянной формой ФП. В целом при ГНКМП диастолическая дисфункция ЛЖ обнаружена у 83 (81%) больных. В 9 (8,8%) случаях такие больные не предъявляли жалоб. Не обнаружено различий по частоте обнаружения различных типов ДДФ в зависимости от ФК ХСН. Тем не менее, III ФК ХСН не выявлен у пациентов без ДДФ ЛЖ. У пациентов с синкопальными состояниями I тип ДДФ выявлен у 13 больных из 18, а при их отсутствии – в 37 случаях из 84 ($\chi^2 = 4,71$, $p < 0,05$).

Проведено сравнение структурно-функциональных параметров при ГНКМП у пациентов с отсутствием диастолической дисфункции и с ДДФ I и II типа. Результаты представлены в таблице 3.48. Как видно из таблицы, коэффициент асимметрии гипертрофии был наибольшим у пациентов с «гипертрофическим» типом диастолической дисфункции, а ИКДРЛЖ – при отсутствии диастолической дисфункции. Для прочих параметров достоверных значимых отличий не обнаружено, хотя для «псевдонормального» типа отмечаются несколько большие относительные размеры ЛП и ТПСПЖ. В заключение нами была проведена оценка соотношения систолической и диастолической дисфункции у больных ГНКМП. При оценке наличия нарушений сократимости мы ориентировались на результаты расчета показателя ФУСВ. У 64 пациентов выявлены нарушения сократимости по указанному параметру. При этом у 60 (94%) из 64 больных имели место нарушения диастолической функции. Таким образом, в 94% случаев нарушения сократимости по показателю ФУСВ при ГНКМП сочетались с диастолической дисфункцией.

Таблица 3.48 – Некоторые структурно-функциональные параметры в зависимости от типа диастолической дисфункции ЛЖ при ГНКМП ($M \pm \sigma$)

Параметр	Нет ДДФ (n=19)	ДДФ 1 (n=50)	ДДФ 2 (n=31)
КА, отн.ед.	1,60 \pm 0,10	1,81 \pm 0,09* ¹⁻²	1,46 \pm 0,07
ИКДРЛЖ, см/м ²	2,67 \pm 0,07	2,57 \pm 0,06* ⁰⁻¹	2,49 \pm 0,06* ⁰⁻²
ПЖО, отн.ед.	0,75 \pm 0,04	0,81 \pm 0,03	0,85 \pm 0,03
ТПСПЖ, см	0,46 \pm 0,03	0,51 \pm 0,02	0,54 \pm 0,03

Примечание: «*» - $p < 0,05$, «1-2» - сравнение 1 и 2 типов ДДФ, «0-1», «0-2» – сравнение пациентов без ДДФ с 1 и 2 типом ДДФ.

Таблица 3.49 – Результаты тканевой доплерографии у 20 больных ГНКМП ($M \pm \sigma$)

Параметр	Среднее значение
e' МЖП, см/с	6,90 \pm 1,37
e' ЛЖ, см/с	8,80 \pm 1,82
e' среднее, см/с	8,83 \pm 2,03
E/e' , отн. ед.	15,4 \pm 3,60

У 20 пациентов было проведено исследование диастолической функции с помощью тканевой доплерографии. В таблице 3.49 приведены результаты исследования в данной подгруппе. Ввиду малого объема выборки не проводили сравнения полученных результатов с какими-либо другими группами пациентов. Тем не менее, можно отметить, что при ГНКМП обнаружены признаки снижения расслабления как боковой стенки ЛЖ, так и МЖП по отношению к имеющимся нормативным значениям. Всего из 20 больных снижение e' МЖП менее 8 см/с выявлено в 18 случаях, снижение e' ЛЖ менее 10 см/с – в 11 случаях, уменьшение усредненного e' менее 9 см/с – в 12 случаях. Увеличение соотношения E/e' более 15 обнаружено в 10 случаях. Интересно, что при доплерографической оценке диастолической функции в 2 случаях ее нарушений найдено не было, что подтвердило и тканевое доплеровское исследование.

В 69 случаях у пациентов был рассчитан ИОЛП, что позволило провести оценку возможного наличия ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ по балльной системе, включающей в себя увеличение ИОЛП, ИММЛЖ, ОТС.У 2 пациенток сумма баллов оказалась равна 0, что соответствовало отсутствию ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Данные пациентки не предъявляли жалоб. В 13 случаях сумма баллов составляла 4 и выше, что полностью подтверждало наличие ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. У прочих 54 больных сумма баллов составляла от 2 до 3, что соответствовало «серой зоне» с сомнительной ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

Итак, при ГНКМП у 81% пациентов имели место нарушения диастолической функции ЛЖ, преимущественно по наименее тяжелому типу – с замедлением расслабления. У 1/3 обследованных пациентов имел место «псевдонормальный» тип трансмитрального потока, что затрудняло интерпретацию нарушений диастолической функции и требовало использования дополнительных методик. Диастолическая дисфункция с точки зрения клинических проявлений оказалась взаимосвязана преимущественно с III ФК ХСН и синкопальными состояниями. Выраженность диастолической дисфункции ЛЖ при ГНКМП могла быть связана с выраженностью гипертрофии не только левого, но и правого желудочка. В 94% случаев при ГНКМП имело место сочетание нарушений сократимости по показателю ФУСВ и диастолической дисфункции ЛЖ.

3.6. Дифференциальная диагностика гипертрофической необструктивной кардиомиопатии

Предварительно было проведено сравнение двух групп пациентов (ГНКМП и группа сравнения – АГ, ИБС) по основным клиническим, электрокардиографическим и структурно-функциональным параметрам. В таблице 3.50 представлены результаты сравнения групп по клиническим и электрокардиографическим параметрам. Преимущественно приведены показатели, для которых достигнуто статистически значимое различие.

Показаны также параметры, вошедшие в число предикторов для дифференциально-диагностических моделей, описываемых ниже.

Как видно из приведенной таблицы, пациентов с ГНКМП отличал более молодой возраст, наличие проявлений ХСН (с учетом того, что у пациентов с АГ без ИБС не было проявлений ХСН), большая частота «аритмических» жалоб и кардиалгий и меньшая частота стенокардии. В данной группе достоверно чаще отмечены амплитудные признаки гипертрофии ЛЖ и ПЖ, а также нарушения реполяризации.

В таблице 3.51 представлено попарное сравнение основных структурно-функциональных параметров в исследованных группах. Приведены преимущественно те параметры, для которых достигнуто достоверное различие между группами, а также предикторы описываемой ниже дифференциально-диагностической модели. С точки зрения структурно-функциональных нарушений ГНКМП отличали достоверно большая толщина МЖП и ее меньшая подвижность, меньший КСО ЛЖ и МО. В то же время, толщина ЗСЛЖ, а также ММЛЖ оказались выше во второй группе. Интересно, что во второй группе у 25 (38%) пациентов ТМЖП превосходила 1,5 см. Таким образом, предварительно можно было предполагать значимость для дифференциальной диагностики таких показателей, как ФК ХСН, выраженность прочих жалоб, амплитудные и реполяризационные признаки гипертрофии желудочков и показатели подвижности стенок ЛЖ.

Проведено сравнение двух исследуемых групп пациентов с точки зрения локализации гипертрофии ЛЖ – на тех же уровнях, что и при использовании шкалы Wigle: в области базальной части МЖП (МЖП1), в области папиллярных мышц (МЖП2), в области верхушки сердца (Верх.) и в области задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ). На рисунке 14 приведены результаты сравнения двух групп по локализации ГЛЖ.

Таблица 3.50 – Сравнение клинических проявлений и данных ЭКГ в группах пациентов с ГНКМП и «вторичными» гипертрофиями миокарда

Параметр	ГНКМП (n = 64)	АГ и ИБС (n = 66)	χ^2	p
Количественный признак				
Возраст, годы, M \pm σ	44,2 \pm 13,8	56,4 \pm 11,2		<0,01
Качественные признаки, число (доля) больных				
I ФК ХСН	35 (55%)	15 (23%)	14,02	<0,01
II ФК ХСН	27 (42%)	7 (11%)	16,78	<0,01
III ФК ХСН	2 (3,1%)	2 (3,0%)	0,001	>0,05
«Аритмические» жалобы	26 (41%)	12 (18%)	7,912	<0,05
Стенокардия	6 (9,4%)	24 (36%)	13,33	<0,05
Кардиалгии	24 (38%)	8 (12%)	11,28	<0,01
RI + SIII > 25 мм	14 (22%)	5 (7,6%)	5,324	<0,05
Увеличение R aVL-aVF	21 (33%)	6 (9,1%)	11,11	<0,01
SV ₁ (V ₂) \leq 2 мм	2 (3,1%)	2 (3,0%)	0,001	>0,05
Депрессия ST и T (-) aVL-aVF	46 (72%)	7 (11%)	50,51	<0,01
RV ₅ (V ₆) + SV ₁ > 35 мм	29 (45%)	15 (23%)	7,402	<0,05
RV ₁ \geq 7 мм	13 (20%)	4 (6,1%)	5,806	<0,05
RV ₁ +SV ₅ \geq 10,5 мм	25 (39%)	3 (4,5%)	22,91	<0,01
Q патологические	21 (33%)	11 (17%)	4,565	>0,05

Таблица 3.51 – Сравнение основных структурно-функциональных параметров в группах пациентов с ГНКМП и «вторичными» гипертрофиями миокарда ($M \pm \sigma$)

Параметр	ГНКМП (n = 64)	АГ и ИБС (n = 66)	p
КДРЛЖ, см	4,67 ±0,59	5,23 ±0,65	<0,01
КСО, мл	32,3 ±13,2	46,6 ±24,4	<0,01
МО, л/мин	4,90 ±1,82	6,22 ±2,03	<0,01
ТЗСЛЖ, см	1,14 ±0,14	1,27 ±0,15	<0,01
ТМЖП, см	1,73 ±0,43	1,48 ±0,23	<0,01
ММЛЖ, г	320 ±87,9	367 ±108	0,02
ИММЛЖ, г/м ²	169 ±46,9	193 ±53,0	0,03
КДРПЖ, см	1,68 ±0,50	1,69 ±0,50	0,76
ТПСПЖд, см	0,59 ±0,14	0,58 ±0,13	0,87
ЛП max, см	3,86 ±0,73	4,01 ±0,76	0,29
ЭМЖПср, см	0,67 ±0,21	0,80 ±0,21	<0,01
ЭЗСр, см	1,11 ±0,16	1,09 ±0,16	0,83
ФУМЖПср, %	28,3 ±12,9	31,1 ±7,43	0,04
ФУЗСр, %	54,5 ±12,4	48,8 ±11,2	0,02
ФУСВ, %	14,5 ±4,02	15,1 ±2,34	0,09

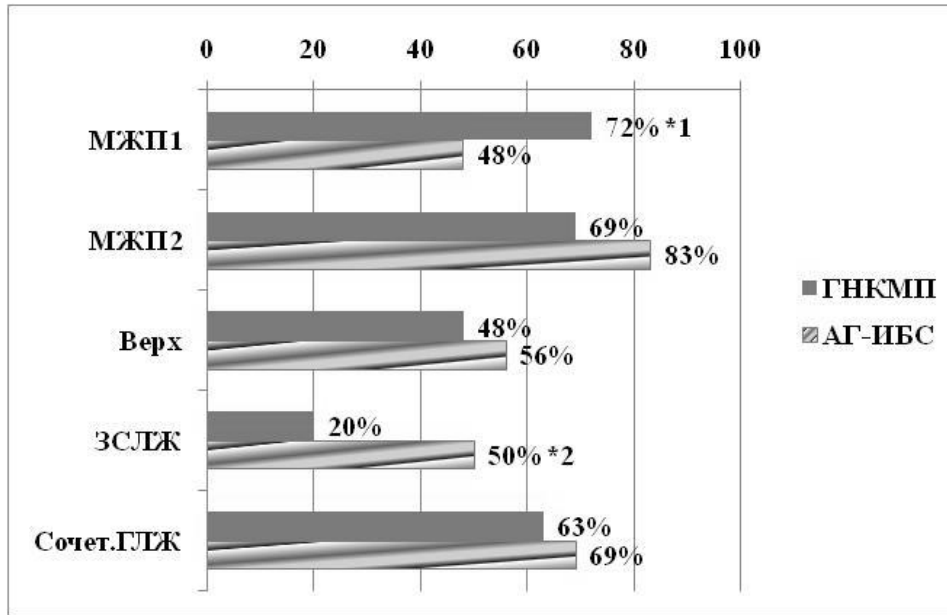


Рисунок 14. Распределение локализации гипертрофии (в %) у 64 больных ГНКМП и 66 пациентов с АГ и/или ИБС. (Примечание: «*» соответствует $p < 0,01$; при этом для «*1» $\chi^2 = 7,407$, для «*2» $\chi^2 = 12,53$).

Таким образом, ГНКМП характеризовалась преимущественной локализацией гипертрофии миокарда в области базальной части МЖП. В то же время, при «вторичной» гипертрофии ЛЖ более характерными оказались гипертрофия нижних отделов МЖП и, особенно, ЗСЛЖ. Распространенная гипертрофия миокарда, то есть сочетание гипертрофии 2 и более областей, встречалась в обеих группах практически с одинаковой частотой.

Следующим этапом исследования явилось построение математической модели, позволяющей дифференцировать ГЛЖ при ГНКМП и АГ и ИБС. Был произведен пошаговый дискриминантный анализ, результатом которого явилось выделение основных предикторов дифференциальной диагностики групп, вошедших в окончательную функцию. Группирующей переменной являлся диагноз пациентов («группа 1» – ГНКМП, «группу 2» – группа сравнения). Построена функция, значения которой определяли координату точки пациента по отношению к точке разделения групп, представленная в таблице 3.52.

Таблица 3.52 – Каноническая дискриминантная функция для модели дифференциальной диагностики

Признаки	Функция	Кодировка признака
I ФК ХСН	1,376	1-есть, 0 - нет
Депрессия ST и T (-) в aV1 (aVF)	2,880	1-есть, 0 - нет
$SV_1(V_2) \leq 2$ мм	-2,792	1-есть, 0 - нет
$RV_1+SV_5 \geq 10,5$ мм	2,422	1-есть, 0 - нет
КСО	-0,069	мл
МО	0,043	л/мин
ТПСПЖд	5,879	см
ЭМЖП	2,760	см
(Константа)	-5,887	
$\text{Функция} = (\text{I ФК ХСН}) \times 1,367 + (\text{Депрессия ST в aV1 (aVF)}) \times 2,880 - (SV_1 \leq 2 \text{ мм}) \times 2,792 + (RV_1+SV_5 \geq 10,5 \text{ мм}) \times 2,422 - \text{КСО} \times 0,069 + \text{МО} \times 0,043 + \text{ТПСПЖд} \times 5,897 + \text{ЭМЖП} \times 2,760 - 5,887$		
Группа	Функция	
1 - ГНКМП	2,046	
2 – ИБС и АГ	-3,069	
Группе ГНКМП соответствуют значения функции $> -0,51$		

В приложении 1 приведены основные этапы проведения дискриминантного анализа в виде отчета программы SPSS. Таким образом, при значениях функции $> -0,51$ можно было предполагать наличие у пациента ГНКМП, при значениях ниже указанной цифры – «вторичные» гипертрофии миокарда. По результатам оценки информативности полученной функции рассчитано, что 78,5% исходных сгруппированных наблюдений классифицировано правильно. Чувствительность модели составила 79,7%, специфичность – 77,2%. Нормированное значение коэффициента Пирсона (С') для модели составило 0,806 при $p < 0,05$.

Валидизация модели проведена на группах из 30 больных ГНКМП и 30 больных АГ и/или ИБС (приложение 1, таблицы 12,13,14). Данные пациенты были отобраны путем простой автоматической рандомизации из групп пациентов с ГНКМП и АГ/ИБС, не вошедшими в группу расчета математической модели. Чувствительность модели составила 63%, специфичность 86%, общая диагностическая точность – 73%.

Итак, с помощью клинико-статистического анализа установлено, что важнейшими из параметров для дифференциальной диагностики ГНКМП и гипертрофий миокарда другого происхождения являлись: наличие ХСН I ФК, наличие депрессии ST и отрицательных зубцов T, ЭКГ-признаки гипертрофии ПЖ, КСО ЛЖ, МО, ТПСПЖ и экскурсия МЖП.

С учетом выделенных выше предикторов дифференциальной диагностики ГНКМП можно сделать заключение, что для ГНКМП более характерны: наличие ХСН I ФК, наличие депрессии ST и отрицательных зубцов T в отведениях aVI или aVF, ЭКГ-признаки гипертрофии ПЖ ($RV_1+SV_5 \geq 10,5$ мм), низкий КСО ЛЖ (< 28 мл), МО < 5 л/мин, ТПСПЖ $> 0,65$ см и ЭМЖП $< 0,5$ см. Указанные значения предикторов соответствовали персентилям P25 или P75 в группе сравнения, в зависимости от того, большие или меньшие значения показателя характерны для ГНКМП. Были рассчитаны ОШ для основных предикторов и их сочетаний, приведенные в приложении 1. Предложена балльная схема дифференциальной диагностики ГНКМП. Подводя итог, можно представить полученные результаты в виде схем (рисунок 15, рисунок 16).

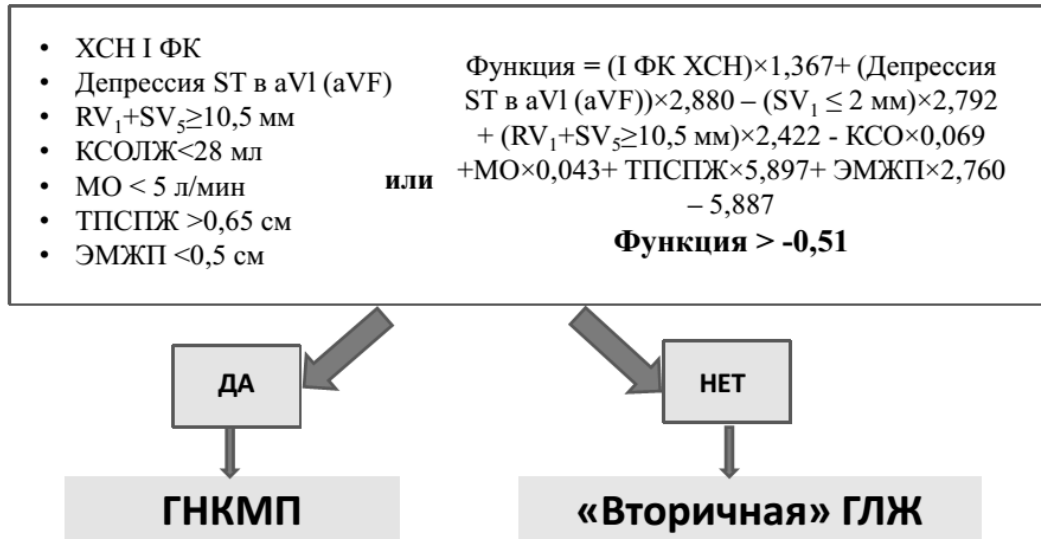


Рисунок 15. Дифференциальная диагностика ГНКМП.

Предиктор	Баллы
I ФК ХСН	1
Депрессия ST и T (-) в aV1 (aVF)	1
$SV_1(V_2) \leq 2$ мм	1
$RV_1+SV_3 \geq 10,5$ мм	1
КСО ЛЖ < 28 мл	1
МО < 5 л/мин	1
ТПСПЖ > 0,65 см	1
ЭМЖП < 0,5 см	1
При сумме более 3 баллов ГНКМП вероятна (60%), при сумме более 6 баллов – определено присутствует (90%)	

Рисунок 16. Балльная оценка для дифференциальной диагностики ГНКМП

3.7. Генетические исследования при гипертрофической кардиомиопатии, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца

В таблице 3.53 представлена краткая характеристика обследованных в ходе генетического исследования групп с точки зрения клинических и структурно-функциональных проявлений. Группа больных ГКМП отличалась статистически значимо большей тяжестью ХСН. Это было связано с выраженной асимметричной ГЛЖ, без увеличения размеров полости. Больше при ГКМП оказались и размеры полости ЛП. Снижения ФВ в группах не было, однако при ГКМП ниже оказался показатель ФУСВ, а также УО.

При проведении генетического анализа получены результаты, отраженные в рисунке 17. В график включены данные всех 108 пациентов. Как видно из рисунка, преобладающим генотипом для исследуемого полиморфизма гена АГТ явился генотип Т174Т, для гена АПФ – ACE I/D. D-аллель выявлен в 80 (69%) случаях. На рисунке 18 представлено распределение изучаемых полиморфизмов (в %) у 88 пациентов с АГ и/или ИБС и 20 пациентов с ГКМП. Наличие генотипа Т174М (гетерозигота) выявлено в 2 случаях при ГКМП (у членов одной семьи – брата и сестры). В 2 случаях, только при ИБС в сочетании с АГ, выявлен генотип М174М, наиболее неблагоприятный по развитию АГ и ИБС. В целом при ГКМП генотип Т174М обнаружен в 2 (10%) случаях, при АГ и/или ИБС – в 24 (25%) случаях ($\chi^2 = 2,66$, $p > 0,05$). Для полиморфизмов гена АПФ статистически значимых различий между группами не выявлено.

Таблица 3.53 – Клинико-инструментальная характеристика обследованных групп

Показатель	ГКМП (n=20)	АГ и ИБС (n=88)	p
Клинические характеристики (Me [P25;P75])			
Средний ФК ХСН	2,00 [1,00;3,00]	1,00 [1,00;1,00]	<0,01
ШОКС, баллы	2,00 [1,00;9,00]	1,00 [1,00;2,00]	0,02
Структурно-функциональные параметры			
КДРЛЖ, см, M±σ	4,43 ±0,66	5,05 ±0,56	<0,01
ТМЖП, см, M±σ	2,00 ±0,45	1,12 ±0,25	<0,01
ТЗСЛЖ, см, M±σ	1,18 ±0,28	1,10 ±0,17	0,29
КА, отн.ед., M±σ	1,74 ±0,44	1,03 ±0,20	<0,01
ММЛЖ, г, Me [P25;P75]	304 [196;753]	227 [199;274]	0,01
ИММЛЖ, г/м ² , Me [P25;P75]	150 [79,9;318]	121 [107;142]	0,01
ТПСПЖД, см, M±σ	0,52 ±0,22	0,45 ±0,09	0,84
КДРПЖ, см, M±σ	2,20 ±0,67	2,39 ±0,40	0,26
ЭМЖП, см, M±σ	0,64 ±0,30	0,77 ±0,19	0,10
ЭЗСЛЖ, см, M±σ	1,20 ±0,18	1,12 ±0,17	0,24
ФУСВ, %, Me [P25;P75]	11,5 [8,24;18,4]	17,2 [15,0;18,3]	<0,01
ФВ, %, M±σ	69,4 ±12,1	67,5 ±9,04	0,42
УО, мл, Me [P25;P75]	58,4 [20,3;85,9]	79,7 [68,7;91,0]	<0,01
ЛП max, см, M±σ	4,85 ±0,71	4,08 ±0,62	<0,01

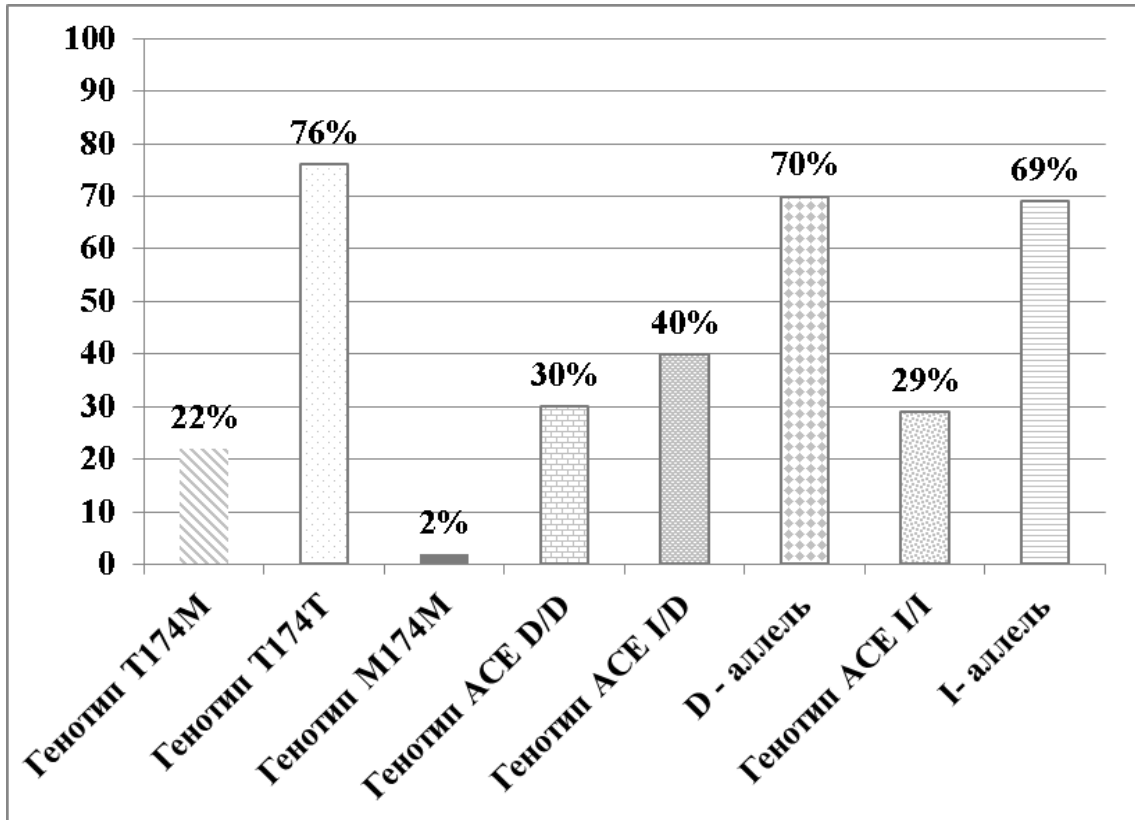


Рисунок 17. Выявление полиморфизмов генов АГТ и АПФ в исследованной группе из 108 пациентов (в %).

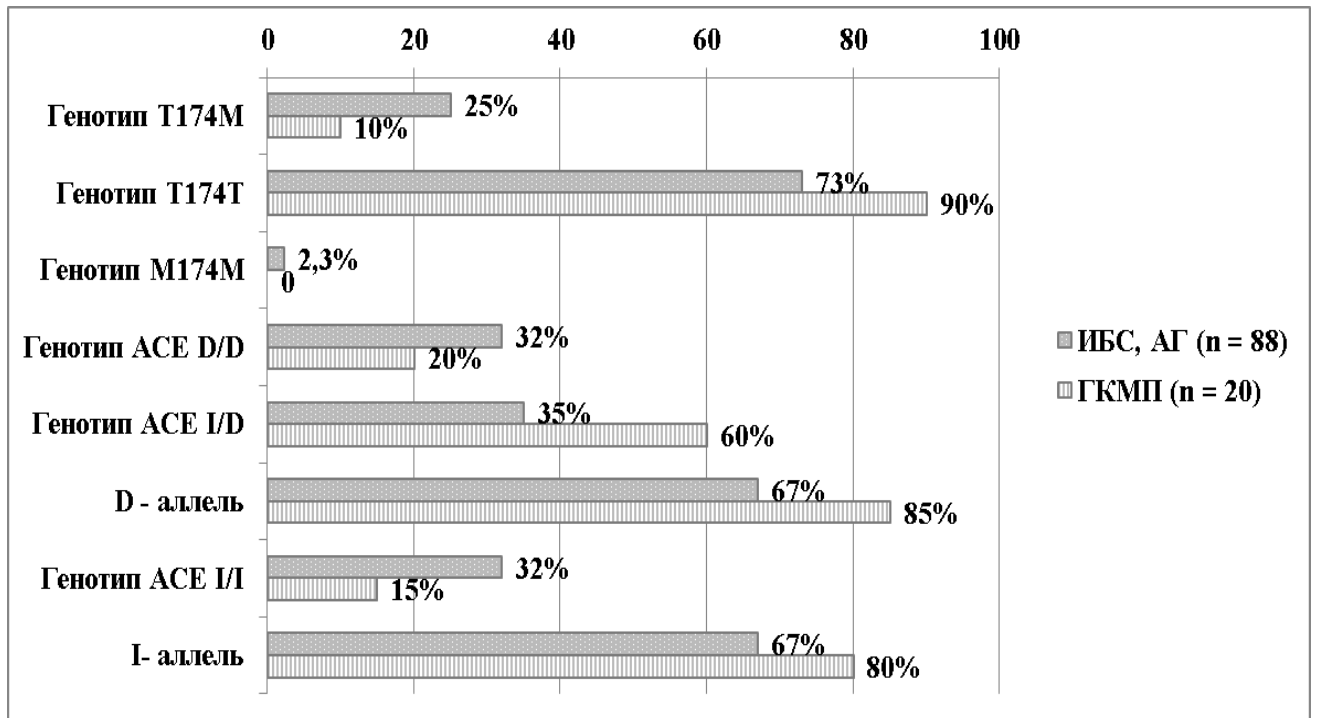


Рисунок 18. Распределение изучаемых полиморфизмов генов РАС (в %) в исследуемых группах.

Проведен корреляционный анализ для выявления возможной взаимосвязи между наличием соответствующих генных полиморфизмов и рядом клинических и структурно-функциональных параметров. В связи с разнородностью групп анализ выполнен отдельно для 20 больных ГКМП. Результаты представлены в таблице 3.54. Как видно из таблицы, при ГКМП обнаружена прямая взаимосвязь наличия полиморфизма T174M гена АГТ со снижением фракции выброса ниже 50%, отрицательная корреляция – с наличием у пациента любого вида диастолической дисфункции ЛЖ и увеличением ПЖО.

Таблица 3.54 – Корреляционная взаимосвязь между полиморфизмами генов АГТ и АПФ и структурно-функциональными параметрами при ГКМП

Параметр	Коэффициент корреляции r (при p <0,05)
Для полиморфизма T174M гена АГТ:	
Наличие диастолической дисфункции ЛЖ	- 0,444
Снижение ФВ менее 50%	0,441
Увеличение ПЖО более 1	- 0,577
Для наличия D-аллеля гена АПФ:	
Наличие диастолической дисфункции ЛЖ	0,521
Для наличия I-аллеля гена АПФ:	
Наличие диастолической дисфункции ЛЖ	-0,426

Присутствие I-аллеля гена АПФ показало отрицательную корреляцию с диастолической дисфункцией ЛЖ и для пациентов с таким полиморфизмом она не характерна. При наличии D-аллеля гена АПФ ОШ наличия у пациента любого типа диастолической дисфункции составило $8,00 \pm 1,60$, 95%ДИ 0,35 – 184, $\chi^2 = 2,14$, нормированное значение коэффициента Пирсона 0,439 при p >0,05).

С учетом разнородности группы сравнения, для уточнения распространенности исследуемых полиморфизмов в группах ГКМП и АГ

была проведена рандомизация группы больных АГ (автоматически, с созданием выборки из 20 пациентов). Пациенты с ИБС исключались из сравнения. В полученной подвыборке средний возраст составил $52,3 \pm 8,73$ года (при сравнении с группой ГКМП $p = 0,20$). В подвыборку вошли 10 мужчин и 10 женщин. Затем вновь провели сравнение числа пациентов с различными полиморфизмами генов РАС в полученных группах. Результаты сравнения представлены на рисунке 19.

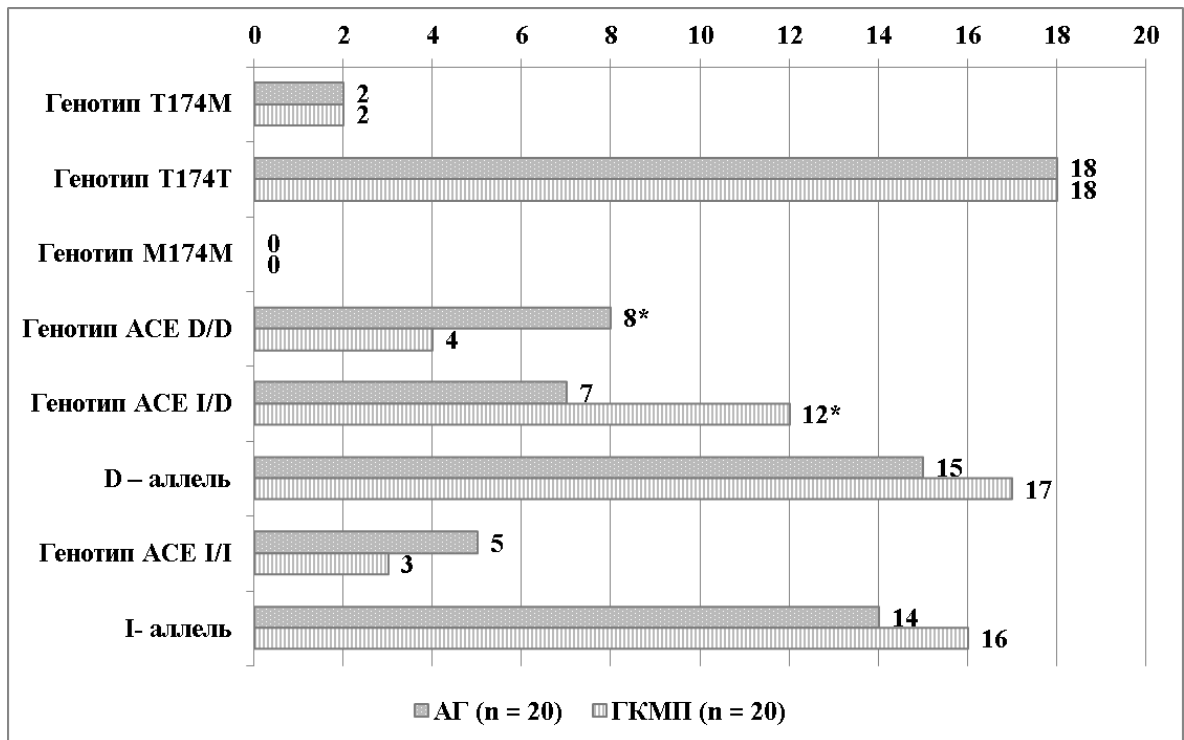


Рисунок 19. Выявление полиморфизмов генов АГТ и АПФ в исследованных группах после рандомизации группы больных АГ. Примечание: «*» - достигнуто статистически значимое различие.

Как видно из рисунка, при сравнении выявления исследуемых полиморфизмов генов РАС после рандомизации групп обнаружены различия для других признаков – генотип АСЕ D/D чаще отмечен при АГ (ОШ = $2,67 \pm 0,72$, 95%ДИ 0,65-11,0; $\chi^2 = 1,91$, $p > 0,05$, нормированное значение коэффициента Пирсона 0,302), а генотип АСЕ I/D – при ГКМП (ОШ = $2,79 \pm 0,65$, 95%ДИ 0,77-10,0; $\chi^2 = 2,51$, $p > 0,05$, нормированное значение коэффициента Пирсона 0,343). С учетом высоких значений ОШ можно

предполагать тенденцию к наличию различий между группами по сравниваемым признакам.

При исследовании гена MYH7 (G1816A) Val606Met (rs121913627) у 76 человек (из них 20 – ГКМП, прочие – АГ и/или ИБС) у всех обследованных не обнаружено замены нуклеотида гуанин в точке 1816. Таким образом, у них отсутствовала замена аминокислоты валин в 606 положении молекулы бета-миозина. Следовательно, частота встречаемости мутантного А-аллеля в обследованной группе составляла 0%, частоты встречаемости генотипов GA и AA, соответственно, 0% и 0%.

Таким образом, генотип M174M в исследованных группах выявлен только при ИБС в сочетании с АГ, всего у 2 пациентов. Неблагоприятные варианты полиморфизмов гена АПФ (D-аллель) встречались существенно чаще. Различий по частоте выявления указанных полиморфизмов гена АПФ в зависимости от нозологии не было. При сравнении групп пациентов с ГКМП и АГ обнаружено преобладание при АГ генотипа ACE D/D (40% случаев), при ГКМП – генотипа ACE I/D (60% случаев). Не исключено неблагоприятное влияние полиморфизмов генов АГТ и АПФ при ГКМП в исследованной группе на нарушения сократимости и диастолическую функцию ЛЖ. Присутствие I-аллеля гена АПФ при ГКМП, вероятно, не оказывало отрицательного влияния на развитие структурно-функциональных нарушений миокарда ЛЖ.

3.8. Неврологические расстройства при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии

Неврологические проявления при ГНКМП оказались весьма разнообразными. В таблице 3.55 представлено сравнение неврологических проявлений при ГНКМП и ГОКМП. При ГНКМП статистически значимо чаще, чем при ГОКМП, встречался астеновегетативный синдром. ГОКМП характеризовалась преобладанием пациентов с синкопальными состояниями.

Таблица 3.55 – Неврологические проявления ГНКМП и ГОКМП

Неврологические синдромы, число (доля) больных	ГНКМП (n= 55)	ГОКМП (n= 25)	χ^2
Астеновегетативный	32 (58%)	4 (16%)	12,4**
Головные боли	9 (36%)	2 (8%)	1,01
Вестибулярные нарушения	11 (20%)	6 (24%)	0,16
Расс. орг. симптоматика	13 (18%)	4 (16%)	0,59
Эпилептический синдром	1 (1,8%)	1(4%)	0,33
ПНМК	1 (1,8%)	1(4%)	0,33
Инфаркт мозга	5 (9,1%)	0	2,42
Синкопальные состояния	10 (24%)	12 (48%)	9,38**
Примечание: «**» - $p < 0,01$			

Таблица 3.56 – Неврологические расстройства при ГНКМП в зависимости от ФК ХСН

Неврологические синдромы, число (доля) больных	ГНКМП (n = 55)		χ^2
	I ФК (n=28)	II-III ФК (n=27)	
Астеновегетативный	10 (36%)	22 (82%)	11,8**
Головные боли	4 (14%)	5 (19%)	0,18
Вестибулярные нарушения	0	11 (41%)	14,3**
Расс. орг. симптоматика	0	13 (48%)	17,7**
Синкопальные состояния	2 (7,1%)	9 (33%)	8,19*
Эпилептический синдром	0	2 (7,4%)	2,15
Преходящее ОНМК	0	1(3,7%)	1,06
Инфаркт мозга	1(3,6%)	4 (15%)	2,10
Примечание: «**» - $p < 0,01$, «*» - $p < 0,05$			

Инфаркт мозга имел место у 5 больных ГНКМП, причем у четверых – с семейным вариантом заболевания. Ишемический инфаркт мозга произошел в 4 случаях у пациентов младше 40 лет. Напротив, эпилептический синдром, и преходящие ОНМК отмечены лишь у больных старше 40 лет. Рассеянная органическая неврологическая симптоматика также встречалась почти исключительно у пациентов старше 40 лет (в 12 случаях из 39, у лиц младшего возраста – лишь в 1 случае из 16, $\chi^2 = 3,78$, $p > 0,05$, нормированное значение коэффициента Пирсона 0,359).

Анализ взаимосвязи выраженности ХСН и неврологических расстройств при ГНКМП представлен в таблице 3.56. Число пациентов с астеновегетативным синдромом, вестибулярными нарушениями, рассеянной органической симптоматикой было статистически значимо выше при более тяжелой ХСН.

Изучена взаимосвязь между НРС и неврологическими проявлениями ГНКМП. Эпилептический синдром, преходящее ОНМК и инсульты отмечены на фоне ФП. Присутствие любых неврологических расстройств показало прямую корреляцию с наличием жалоб на перебои в работе сердца (коэффициент корреляции 0,521 при $p < 0,05$), со стажем заболевания более 10 лет (коэффициент корреляции 0,591 при $p < 0,05$), с присутствием I ФК ХСН (коэффициент корреляции 0,676 при $p < 0,05$).

Выявлена зависимость появления неврологических расстройств при ГНКМП от ММЛЖ. У пациентов с любыми неврологическими расстройствами ММЛЖ составила в среднем 392 ± 116 грамм, а при их отсутствии – 315 ± 130 грамм, $M \pm \sigma$ ($p = 0,04$). Такая же зависимость обнаружена для размера левого предсердия в систолу – при наличии любых неврологических расстройств ЛП_{min} составил $3,49 \pm 0,78$ см, при их отсутствии – $2,81 \pm 0,64$ см, $M \pm \sigma$, $p = 0,03$. Для увеличения ММЛЖ > 300 грамм обнаружена прямая корреляция с присутствием неврологической симптоматики – коэффициент корреляции 0,410 при $p < 0,05$. Также выявлена

прямая корреляция неврологической симптоматики с наличием снижения ФУСВ (коэффициент корреляции 0,676 при $p < 0,05$).

Итак, при ГНКМП имел место широкий спектр неврологических расстройств. Преобладал астеновегетативный синдром, головные боли и рассеянная органическая неврологическая симптоматика. Выраженность всех неврологических проявлений оказалась связанной с тяжестью ХСН и выраженностью ГЛЖ. Более тяжелые неврологические расстройства (ОНМК, рассеянная органическая микросимптоматика) при ГНКМП были характерны для пациентов старше 40 лет.

3.9. Результаты длительного наблюдения больных гипертрофической необструктивной кардиомиопатией

3.9.1. Результаты длительного наблюдения больных гипертрофической необструктивной кардиомиопатией: выявление предикторов прогрессирования заболевания

Результаты длительного наблюдения оценивали у 97 пациентов с ГНКМП. В общей группе больных ГНКМП клиническое прогрессирование удалось выявить у 46 (47,4%) больных. В таблице 3.57 приведены основные клинические варианты прогрессирования. Представлено процентное отношение выявленных вариантов к общему числу пациентов с клиническим прогрессированием. Наиболее частыми вариантами прогрессирования оказались усугубление проявлений ХСН, появление «аритмических» жалоб (перебоев в работе сердца и сердцебиений), а также смешанный вариант, при котором в динамике появлялись сразу несколько дополнительных клинических проявлений. Однако следует отметить, что при оценке возникновения новых жалоб без учета смешанного варианта, распределение типов прогрессирования несколько изменилось. В таблице 3.58 представлено распределение прогрессирования ГНКМП без учета смешанного варианта.

Таблица 3.57 – Основные клинические варианты прогрессирования у 46
больных ГНКМП

Вариант прогрессирования	Число больных	%
Появление стенокардии	7	15,2
Появление синкопальных состояний	3	6,52
Появление кардиалгий	8	17,4
Появление фибрилляции предсердий	4	8,70
Появление «аритмических» жалоб	21	45,7
Усугубление ХСН	25	54,3
Смешанный вариант прогрессирования	17	37,0

Таблица 3.58 – Основные клинические варианты прогрессирования у
больных ГНКМП (без учета смешанного варианта, n = 29)

Вариант прогрессирования	Число больных	%
Появление стенокардии	3	10,3
Появление синкопальных состояний	2	6,90
Появление кардиалгий	5	17,2
Появление фибрилляции предсердий	1	3,45
Появление «аритмических» жалоб	6	20,7
Усугубление ХСН	12	41,3

Таким образом, самым частым вариантом прогрессирования оказалось усугубление ХСН (26,1%), затем – появление «аритмических» жалоб (13%) и кардиалгий (10,9%). Группа пациентов со стабильным течением оказалась клинически неоднородной. У 3 пациентов бессимптомное течение заболевания сохранялось в течение всего периода наблюдения, у прочих 48 больных клиника, имевшая место при первоначальном осмотре, сохранялась далее без динамики.

У 16 (17%) из 97 больных ГНКМП имела место АГ, выявленная после установления диагноза ГНКМП. Ввиду малого размера группы пациентов с сочетанием АГ и ГНКМП сравнения с прочими пациентами не проводили. Указанные пациенты наблюдались в среднем $12,8 \pm 12,4$ года ($M \pm \sigma$).

Проведено сравнение основных исходных клинических и структурно-функциональных проявлений у 46 пациентов с клиническим прогрессированием и 51 пациента со стабильным течением ГНКМП. Результаты сравнения представлены в таблице 3.59, здесь и далее показаны только те параметры, для которых достигнуто статистически значимое различие. Пациенты с клиническим прогрессированием отличались большим стажем заболевания, большей исходной выраженностью ХСН и прочих жалоб, а также меньшим минутным объемом, меньшей ЭМЖП и большей выраженностью легочной гипертензии. Их отличала также меньшая ЧСС на момент осмотра, большая выраженность ГЛЖ, большие размеры ПЖ и меньшая сократимость ЛЖ по показателю ФУСВ. Проведено сравнение исходных клинических и структурно-функциональных проявлений у пациентов с различными вариантами клинического прогрессирования. Статистически значимые различия удалось выявить лишь у 21 пациента с увеличением числа (либо появлением в динамике) «аритмических» жалоб и 24 больных без таковой динамики. Единственный параметр, для которого выявлено статистически значимое различие между группами – это индекс КДРЛЖ. У пациентов с появлением «аритмических» жалоб он составил исходно $2,43 \pm 0,26$ см/м², при прочей динамике – $2,67 \pm 0,41$ см/м², $M \pm \sigma$, $p = 0,02$.

Таблица 3.59 – Исходные клинические и структурно-функциональные характеристики у пациентов с клиническим прогрессированием и стабильным течением ГНКМП (M±σ)

Проявления и параметры	Прогрессирование (n =46)	Стабильные (n =51)	p
Клинические характеристики			
Стаж заболевания, годы	13,2 ±9,94	7,89 ±9,82	<0,01
Средний ФК ХСН	1,95 ±0,72	1,35 ±0,56	<0,01
Среднее число жалоб	2,74 ±1,19	1,81 ±1,97	<0,01
ЧСС, уд/мин	65,1 ±1,81	70,2 ±1,73	0,03
Структурно-функциональные характеристики			
МО, л	4,40 ±1,59	5,20 ±1,54	0,01
ЭМЖПср, см	0,64 ±0,21	0,73 ±0,16	0,01
СДЛА, мм рт.ст.	26,8 ±11,0	20,3 ±7,77	0,04
ИММЛЖ, г/м ²	192 ±11,0	169 ±9,12	0,04
КДРПЖ, см	1,74 ±0,09	1,82 ±0,12	0,02
ИЛП, см/м ²	2,07 ±0,06	1,95 ±0,07	<0,01
ФУСВ, %	12,4 ±0,39	13,6 ±0,43	0,04

Усугубление изменений ЭхоКГ обнаружено у 43 (44%) больных с ГНКМП из числа наблюдавшихся и обследовавшихся в динамике. При этом в 16 (37%) из 43 случаев динамика ЭхоКГ не сопровождалась динамикой клинических проявлений, которые оставались стабильными. Таким образом, у данных 16 пациентов имело место прогрессирование структурно-функциональных проявлений заболевания без клинической динамики. Их клинические проявления оставались минимальными на протяжении всего срока наблюдения. С учетом данного факта истинно стабильными можно считать лишь 35 больных – 3 бессимптомных и 32 с минимальными клиническими проявлениями заболевания. Таким образом, группу прогрессирующего течения ГНКМП можно было расширить до 62 (64%) пациентов. При этом в 22 случаях клиническое прогрессирование развивалось параллельно отрицательной динамике ЭхоКГ, в 19 случаях имело место только клиническое прогрессирование, в 16 случаях – только отрицательная динамика показателей ЭхоКГ. Еще у 5 пациентов развилась дилатационная стадия ГНКМП, о чем будет сказано далее.

На рисунке 20 представлена схема вариантов динамики ГНКМП в группе длительного наблюдения.

С учетом состава представленной группы наблюдения сумма периодов времени наблюдения для каждого лица в данной группе составила 764 года, число человеко-лет – 74180, «коэффициент прогрессирования» (рассчитанный по аналогии с коэффициентом заболеваемости) для клинического прогрессирования составил $6,20 \times 10^{-4}$ в год, для динамики ЭхоКГ – $5,94 \times 10^{-4}$ в год, для любого прогрессирования – $8,37 \times 10^{-4}$ в год.

В таблице 3.60 представлены варианты динамики ЭхоКГ при ГНКМП. Среди вариантов динамики ЭхоКГ преобладали снижение подвижности стенок и увеличение ЛП. Увеличение ЛПтах в динамике выявлено у 25 больных, из них у 15 отмечено клиническое прогрессирование. Максимальный размер ЛП достигал 5,30 см – у пациента с дилатацией всех полостей.

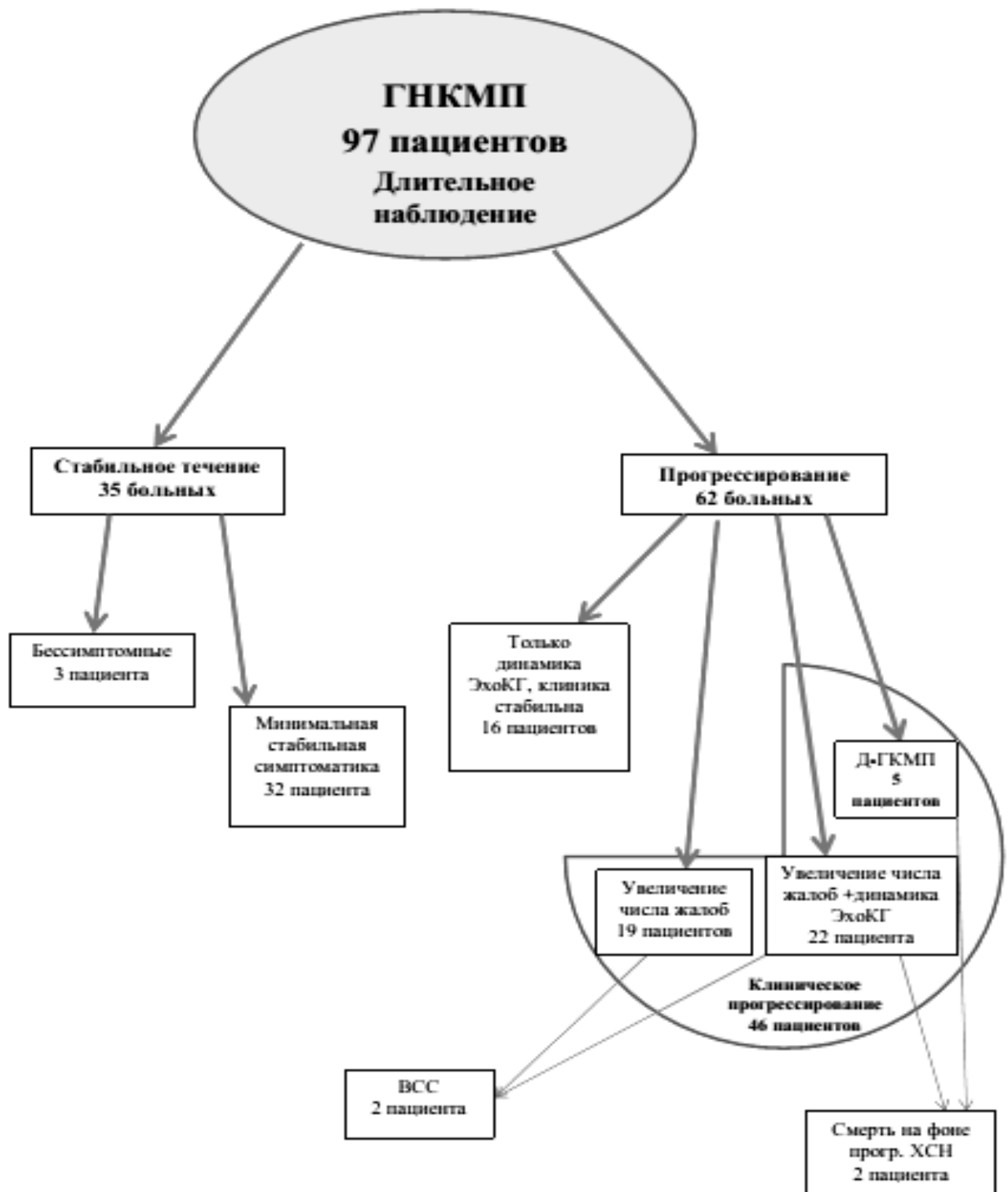


Рисунок 20. Варианты динамики ГНКМП

Таблица 3.60 – Варианты динамики структурно- функциональных параметров у 43 больных ГНКМП

Вариант динамики	Число больных	%
Снижение ФВ от исходной на 25% и более	10	23,2
Снижение ФВ <45% и увеличение полости ЛЖ	5	11,7
Усугубление или появление глобальной диастолической дисфункции	18	41,8
Усугубление или появление региональной диастолической дисфункции	11	25,6
Снижение подвижности стенок	29	67,4
Снижение ФУМЖП	17	39,6
Снижение ФУЗСЛЖ	12	27,9
Увеличение левого предсердия	25	58,1
Увеличение полости ПЖ	11	25,6
Увеличение массы миокарда ЛЖ	14	32,6
Увеличение полости ЛЖ на 25% и более от исходной, без развития дилатации	6	14,0
Сочетание различных вариантов динамики	34	79,1

Таблица 3.61– Динамика структурно- функциональных параметров у 60
больных ГНКМП ($M \pm \sigma$)

Показатель	Исходное	Динамика	p
ТПСПЖД, см	0,55 \pm 0,02	0,51 \pm 0,02	0,60
КДРПЖ, см	1,47 \pm 0,07	1,57 \pm 0,07	0,59
ТМЖП, см	1,86 \pm 0,07	1,91 \pm 0,06	0,55
КДРЛЖ, см	4,63 \pm 0,10	4,56 \pm 0,12	0,12
ТЗСЛЖ, см	1,09 \pm 0,03	1,09 \pm 0,03	1,00
ЛП max, см	3,64 \pm 0,07	3,92 \pm 0,11	0,04
ЛП min, см	2,61 \pm 0,08	2,97 \pm 0,11	0,02
ИЛП, см/м ²	2,01 \pm 0,31	2,17 \pm 0,42	0,07
ММЛЖ, г	344 \pm 18,5	343 \pm 15,9	0,96
ИММЛЖ, г/м ²	188 \pm 12,7	185 \pm 8,96	0,08
ВТГ, мм рт.ст.	7,89 \pm 1,19	7,06 \pm 0,98	0,08
Е/А мк, отн.ед.	1,33 \pm 0,08	1,22 \pm 0,08	0,09
V max ЛА, см/с	101 \pm 2,86	105 \pm 3,83	0,04

Таблица 3.62 – Исходные структурно-функциональные показатели у
пациентов в зависимости от наличия динамики ЭхоКГ при ГНКМП

Показатель	Динамика ЭхоКГ (n =43)	Стабильное (n =17)	p
ЛП max, см, $M \pm \sigma$	3,67 \pm 0,11	3,61 \pm 0,08	0,03
Градиент Ао, мм рт.ст., Me [P25;P75]	6,60 [5,39;14,2]	7,14 [4,02;11,3]	0,04
Градиент МК, мм рт.ст., Me [P25;P75]	3,15 [2,60;4,60]	3,30 [1,46;7,98]	<0,01
Градиент ТК, мм рт.ст., $M \pm \sigma$	1,93 \pm 0,13	2,44 \pm 0,25	0,04
Max V Ао, см/с, Me [P25;P75]	128 [94,2;338]	134 [100;168]	0,04
Max VMK, см/с, Me [P25;P75]	89,5 [80,0;107]	90,9 [60,4;141]	0,02

Случаи увеличения толщины стенок наблюдались в 3 случаях, у молодых пациентов. Сочетание различных вариантов структурно-функционального прогрессирования имело место у 79% больных.

Динамика структурно-функциональных показателей в группе 60 больных ГНКМП отражена в таблице 3.61. Из доплерографических параметров здесь и далее показаны те, для которых выявлены статистически значимые различия, а также наиболее значимые показатели. В динамике увеличились размеры ЛП а также скорость потока на ЛА. Четкой динамики ММЛЖ и толщины его стенок не отмечено. Отсутствие динамики большинства структурно-функциональных параметров при ГНКМП может быть связано с разнородностью группы по возрасту и стажу заболевания.

Выполнено сравнение исходных структурно-функциональных параметров у 43 пациентов с динамикой ЭхоКГ и у 17 больных без таковой динамики. Результаты представлены в таблице 3.62. Как видно из таблицы, у пациентов со структурно-функциональным прогрессированием выше были размер ЛП, скорости потока и градиенты давления на АК и МК, градиент давления на ТК.

Анамнестические данные и длительное наблюдение (в среднем в течение 8,6 лет) позволили выявить любое прогрессирование (в том числе и динамику ЭхоКГ) при КГЛЖ у 45 пациентов, при ЭГЛЖ – у 3; при КР – у 3 больных. У 2 пациентов с ЭГЛЖ в динамике выявлен переход ГКМП в дилатационную фазу с увеличением полости ЛЖ более 6 см и падением ФВ ЛЖ ниже 45%. Выявлена прямая корреляция между наличием у пациента КГЛЖ и клиническим прогрессированием ГНКМП (коэффициент корреляции составил 0,487 при $p < 0,05$). При этом ОР = $1,31 \pm 0,25$ (95%ДИ 0,81 – 2,13) при $p < 0,05$.

Проведена оценка возможных взаимосвязей локализации ГЛЖ и вариантов клинико-инструментального прогрессирования. Результаты представлены в таблице 3.63. Показаны ОР при $p < 0,05$.

Таблица 3.63 – Критерии диагностической эффективности типа локализации ГЛЖ для вариантов прогрессирования при ГНКМП (при $p < 0,05$)

	ОР	95%ДИ
Вариант прогрессирования	Для I типа локализации	
Любое прогрессирование	1,31 ±0,24	0,83-2,08
Любая динамика ЭхоКГ	1,86 ±0,29	1,06-3,29
Снижение ФВ	6,59 ±1,03	0,87-50,0

Таблица 3.64 – Критерии диагностической эффективности типа диастолической дисфункции для прогрессирования ГНКМП (при $p < 0,05$)

Тип ДДФ	ОР	95% ДИ
1	0,82 ±0,22	0,54 – 1,25
2	1,14 ±0,22	0,74 – 1,75
3	1,06 ±0,72	0,26 – 4,29

Таблица 3.65 – Корреляция длительности заболевания и его прогрессирования при ГНКМП

Показатели	Коэффициент корреляции, $p < 0,05$
Длительность ≥ 20 лет и наличие любого прогрессирования	0, 575
Длительность 10-19 лет и наличие клинического прогрессирования	0, 637

Связь с прогрессированием заболевания обнаружена только для I типа локализации ГЛЖ. При этом наибольший ОР выявлен для снижения в динамике ФВ ЛЖ.

При оценке возможных взаимосвязей выраженности ГЛЖ по шкале Wigle и вариантов прогрессирования обнаружена прямая корреляция между гипертрофией миокарда в области папиллярных мышц (ТМЖП2) и любым вариантом прогрессирования заболевания – коэффициент корреляции составил 0,418 при $p < 0,05$, однако ОР оказался меньше 1. Для снижения ФУСВ при исходном наблюдении ОР прогрессирования составил $2,02 \pm 0,22$ (95%ДИ 1,32-3,09), при $p < 0,01$ и $\chi^2 = 10,5$. Для увеличения ИОЛП $> 34,0$ мл/м² была обнаружена отрицательная корреляция со стабильным течением заболевания ($r = -0,480$ при $p < 0,05$). При оценке возможной связи типа ДДФ и прогрессирования заболевания рассчитан ОР прогрессирования при трех типах нарушения диастолической функции. Результаты представлены в таблице 3.64. Присутствие «псевдонормального» и рестриктивного типов диастолической дисфункции соответствовало ОР прогрессирования > 1 .

В таблице 3.65 представлены результаты корреляционного анализа для длительности заболевания и вариантов прогрессирования. Длительность заболевания показала связь с прогрессированием заболевания при ГНКМП. В связи с этим проведен расчет ОР для различных вариантов динамики – как клинической, так и динамики ЭхоКГ в зависимости от длительности заболевания. Результаты для вариантов клинического прогрессирования представлены в таблице 3.66. Как видно из таблицы, связь с длительностью заболевания выявлена преимущественно для усугубления «аритмических» жалоб и ХСН.

Таблица 3.66 – Риск различных вариантов клинического прогрессирования
ГНКМП в зависимости от длительности заболевания

Длит.		Клиническое прогрессирование					
		Стенокардия	Синкопы	Кардиалгии	Аритм.жал.	ХСН	ФП
< 5 лет	ОР	0,00	0,00	0,82±0,70	0,43±0,47	0,19±0,58*	0,46±1,14
	ДИ	-	-	0,21-3,24	0,17-1,07	0,06-0,58	0,05-4,22
5 - 9 лет	ОР	0,000*	0,00*	1,27±0,70	2,29±0,47	5,35±0,58*	2,29±1,13
	ДИ	-	-	0,32-5,03	0,91-5,80	1,71-16,7	0,25-21,3
10 - 19 лет	ОР	3,14±0,81	0,00	0,75±0,70	2,51±0,42*	3,98±0,42*	3,77±1,14
	ДИ	0,64-15,4	-	0,19-2,98	1,11-5,67	1,74-9,08	0,41-34,9
≥ 20 лет	ОР	2,71±0,72	0,00	2,17±0,69	2,23±0,38*	2,04±0,34*	0,00
	ДИ	0,66-11,2	-	0,56-8,35	1,07-4,65	1,05-3,93	-

Примечание: «*» - выявлена достоверная связь между длительностью заболевания и вариантом динамики.

Таблица 3.67 – Риск различной динамики ЭхоКГ при ГНКМП в зависимости от длительности заболевания

		Динамика ЭхоКГ				
Длит.		↑ЛП	↑Полости ЛЖ	↑ДДФ	↓ФВ	↓Сокр. стенок
< 5 лет	ОР	1,16±0,35	0,68±0,84	0,87±0,44	0,91±0,61	1,46±0,31*
	ДИ	0,58-2,32	0,13-3,55	0,37-2,05	0,27-3,02	0,80-2,67
5 - 9 лет	ОР	0,87±0,35	1,46±0,84	1,15±0,44	1,10±0,61	0,68±0,31*
	ДИ	0,43-1,73	0,28-7,62	0,49-2,71	0,33-3,64	0,37-1,25
10 - 19 лет	ОР	1,48±0,36*	2,51±0,84*	1,97±0,44*	1,88±0,61*	1,17±0,31
	ДИ	0,74-2,98	0,48-13,1	0,84-4,66	0,56-6,26	0,64-2,15
≥ 20 лет	ОР	4,22±0,50*	10,9±1,13*	4,34±0,55*	7,24±0,83*	9,05±0,54*
	ДИ	1,59-11,2	1,19-99,1	1,47-12,8	1,42-36,8	3,15-26,0
Примечание: «*» - выявлена достоверная связь между длительностью заболевания и вариантом динамики.						

Синкопальные состояния и стенокардия имели место только у пациентов со стажем 5-9 лет. В таблице 3.67 приведены результаты расчета ОР для различных вариантов динамики ЭхоКГ при ГНКМП в зависимости от длительности заболевания. Исходя из полученных данных, можно предположить, что на фоне гипертрофии миокарда при ГНКМП изначально могли присутствовать нарушения подвижности стенок (гипокинез МЖП), и, возможно, увеличение ЛП. При стаже выше 10 лет риск развития любого варианта динамики становился достоверным, а при стаже выше 20 лет риск возрастал в 2 - 5 раз. Можно думать, что при ГНКМП в случае прогрессирования заболевания первоначально возникало увеличение ЛП, параллельное прогрессированию диастолической дисфункции, затем появлялось снижение ФВ. Нарушения сократимости стенок могли присутствовать исходно, но их прогрессирование нарастало после 10 лет стажа заболевания.

На рисунке 21 представлена частота возникновения клинического прогрессирования и динамики ЭхоКГ в зависимости от длительности заболевания. Для наглядности длительность заболевания разбита на 3 временных периода.

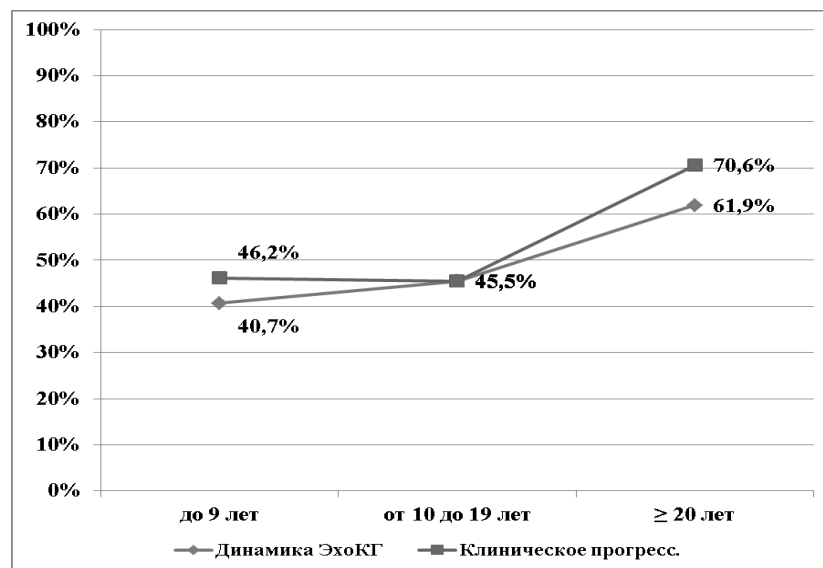


Рисунок 21. Частота возникновения клинического прогрессирования и динамики ЭхоКГ в зависимости от длительности ГНКМП.

Как видно из рисунка, частота обоих видов прогрессирования нарастала по мере увеличения длительности заболевания.

При проведении попарного сравнения по основным клиническим параметрам между группой пациентов со снижением основных параметров ВСП ниже «точки разделения» (33 человека) и группой с сохранными параметрами ВСП (20 человек) удалось выявить, что прогрессирование ХСН в первом случае отмечено у 10 (18,9%) пациентов, во втором случае – у 4 (7,55%), $OR = 1,51 \pm 0,52$ (95%ДИ 0,55-4,19), $p > 0,05$. Также снижение в динамике подвижности стенок ЛЖ в первой группе имело место у 13 (24,5%) больных, во второй – у 6 (11,3%), $OR = 1,31 \pm 0,40$ (95%ДИ 0,60-2,90), $p > 0,05$. Таким образом, можно предполагать связь нарушений ВСП как с клиническим, так и со структурно-функциональным прогрессированием заболевания.

Прогрессирование заболевания при наличии D-аллеля гена АПФ имело место у 9 из 17 пациентов с ГКМП, при отсутствии D-аллеля гена АПФ – прогрессирование не выявлено (критерий $\chi^2 = 4,420$ при $p < 0,05$).

Проведен дискриминантный анализ с целью создания математической модели для предсказания прогрессирующего течения ГНКМП. В анализ были включены пациенты с наибольшим числом отслеженных в динамике клинических и структурно-функциональных параметров, всего 64 пациента, включая больных, для которых клиническая динамика была отслежена ретроспективно. Дискриминантный анализ предполагал разделение группы по показателю прогрессирования заболевания (учитывали как клиническое, так и структурно-функциональное прогрессирование), где прогрессирование обозначали как 1, стабильное течение – 0. Ход дискриминантного анализа в виде таблиц отчета программы SPSS представлен в приложении 2.

В таблице 3.68 представлены полученные коэффициенты канонической дискриминантной функции для выделенных предикторов прогрессирования и полученная функция. В таблице 3.69 приведены значения выделенных предикторов в зависимости от наличия прогрессирования ГНКМП. Как

видно из таблицы, по большинству выделенных предикторов группы не различались. Однако значения МО были ниже при прогрессировании ГНКМП. По результатам классификации 67,2% исходных сгруппированных наблюдений было классифицировано правильно. Чувствительность полученной модели составила 78,6%, специфичность – 58,3%.

Валидизация модели проведена на группе из 30 пациентов с ГНКМП, 17 мужчин и 13 женщин, со средним возрастом 45,0 [36,0;51,0] года (Ме [P25;P75]). При этом прогрессирование имело место у 16 больных (приложение 2, таблицы 13-14). Данная подгруппа была создана путем автоматической рандомизации 33 пациентов с ГНКМП из числа подвергавшихся проспективному либо ретроспективному наблюдению, но не вошедших в группу построения дискриминантной модели. Чувствительность модели составила 63%, специфичность – 86%, диагностическая точность – 73%.

При расчете диагностической эффективности полученных предикторов и диагностической модели в целом получены следующие результаты (таблица 3.70). Следует отметить, что увеличение ИОЛП изолированно (то есть без учета диагностической модели) не показало связи с прогрессированием заболевания. В то же время, увеличение ИЛП и ИММЛЖ сами по себе соответствовали увеличению ОР прогрессирования выше 1. Количество клинических проявлений ≥ 2 -х оказалось в большей степени связано с прогрессированием заболевания. Для ФП значения ОР оказались < 1 , несмотря на наличие корреляции данного проявления заболевания с прогрессированием.

Таблица 3.68 – Коэффициенты канонической дискриминантной функции для оценки возможности прогрессирования заболевания и вид полученной функции

Предиктор	Коэффициенты
Аритмические жалобы (АЖ, 0 - нет, 1 - есть)	4,040
Фибрилляция предсердий (ФП, 0 - нет, 1 - есть)	5,983
Депрессия ST _I (Д ST _I , 0 - нет, 1 - есть)	-1,780
S _{V1(V2)≤ 2 мм} (S _{V1(V2)} , 0 - нет, 1 - есть)	5,392
ЧСС, уд/мин	-0,117
МО, л/мин	0,046
Экскурсия передней стенки ПЖ (ЭПСПЖ), см	-6,901
ИЛП, см/м ²	-1,808
(Константа)	14,329
Функция = АЖ*4,040 + ФП *5,983 - Д ST _I *1,780 + S _{V1(V2)} *5,392 – ЧСС*0,117 +МО*0,046 – ЭПСПЖ*6,901 – ИЛП*1,808 + 14,329	
Прогрессирование	Функция
0	-3,475
1	2,941
Ненормированные канонические дискриминантные функции вычислены в центроидах групп. Прогрессирование заболевания соответствует значению функции выше -0,267 (точка разделения групп)	

Таблица 3.69 – Значения выделенных предикторов в зависимости от наличия прогрессирования ГНКМП.

Показатель	Прогрессирующее (n =37)	Стабильное (n =27)	
Качественные признаки, число (доля) больных			χ^2 , p
Аритмические жалобы	18 (49%)	8 (29%)	2,34, >0,05
Фибрилляция предсердий	4 (11%)	0	3,11, >0,05
Депрессия ST _T	20 (54%)	13 (48%)	0,22, >0,05
$S_{V1(V2)} \leq 2$ мм	6 (16%)	2 (7,4%)	1,11, >0,05
Количественные признаки (M $\pm\sigma$)			p
ЧСС, уд/мин	67,3 \pm 16,6	69,4 \pm 10,9	0,29
МО, л/мин	4,40 \pm 1,37	5,65 \pm 1,62	0,01
ЭПСЖ, см	0,68 \pm 0,16	0,71 \pm 0,21	0,71
ИЛП, см/м ²	3,85 \pm 0,36	3,67 \pm 0,39	0,70

Таблица 3.70 – Критерии диагностической эффективности предикторов прогрессирования ГНКМП

Показатели	ОР	95% ДИ ОР
Диагн. модель	1,56 ±0,22	1,01 – 2,42
Диагн. модель + ↓ВСП	1,43 ±0,22	0,93 – 2,18
Диагн. модель+ИОЛП>34,0 мл/м ²	1,43 ±0,25	0,87 – 2,34
Длит.>20 лет	1,86 ±0,17	1,34 – 2,59
Длит. 10 - 19 лет	1,36 ±0,20	0,93 – 2,00
Длит.5-9 лет	1,49 ±0,22	0,97 – 2,31
Кардиалгии	1,07 ±0,30	0,60 – 1,90
Стенокардия	1,65 ±0,18	1,16 – 2,36
Нарушения ритма	1,10 ±0,26	0,67 – 1,82
ХСН II-III ФК	1,90 ±0,22	1,24 – 2,92
≥3 клин. проявлений	1,41 ±0,20	0,96 – 2,08
≥2 клин. проявлений	2,03 ±0,31	1,10 – 3,73
ИММЛЖ >200 г/м ²	1,20 ±0,20	0,81 – 1,78
ИЛП >2,40 см/м ²	1,12 ±0,26	0,68 – 1,86
ЧСС <60 или >80 уд/мин	1,31 ±0,20	0,89 – 1,92
МО <5 л/мин	1,71 ±0,41	0,77 – 3,82
SV1(V2)≤ 2 мм	1,36 ±0,24	0,85 – 2,16
Депрессия STI	1,11 ±0,22	0,73 – 1,69

С учетом полученных выше результатов, исходя из значений перцентилей P25 и P75 в группе пациентов со стабильным течением ГНКМП, можно предложить следующие предикторы прогрессирования: длительность заболевания >20 лет, более выраженная исходная ХСН (II ФК и выше), ≥ 2 клинических проявлений, в особенности связанных с нарушениями сердечного ритма, наличие ФП, более выраженная ГЛЖ (ИММЛЖ >200 г/м²), большие размеры ЛП (ИЛП >2,40 см/м² и ИОЛП >34,0 мл/м²), меньший минутный объем (<5 л/мин), снижение показателей ВСР (SDNNi, rMSSD, pNN50, SDNN) ниже «точек разделения». С учетом ОШ отдельных предикторов и их сочетаний предложена балльная шкала оценки прогрессирования ГНКМП. Итоговые данные по предикторам прогрессирования ГНКМП можно представить в виде рисунков (рисунок 22, рисунок 23).

В заключение приведем пример длительного стабильного течения ГНКМП с развитием в динамике нарушений сердечного ритма и проводимости.

Больной К., 54 лет. Предъявляет жалобы на эпизоды аритмичных сердцебиений, вне четкой связи с физической нагрузкой, иногда в ночное время. Также отмечает эпизоды головокружений, «полуобморочные» состояния. Указанные эпизоды могут возникать как на фоне сердцебиения, так и вне его. Эпизоды сердцебиений сопровождаются дискомфортом в прекардиальной области. При подъеме по лестнице выше 3-го этажа отмечает инспираторную одышку. Из анамнеза заболевания: В 1986 году, в возрасте 26 лет, после перенесенной ОРВИ впервые отметил кардиалгии. При обследовании обнаружены изменения на ЭКГ. С подозрением на острый инфаркт миокарда госпитализирован. При обследовании выявлена гипертрофическая необструктивная кардиомиопатия (ТМЖП до 1,7 см, ТВ – до 1,5 см). У матери пациента с 1968 года отмечали изменения на ЭКГ, при проведенном в 1986 году обследовании также выявлена ГКМП. ЭКГ пациента и его матери при обследовании в 1986 году была представлена выше на рисунке 5.

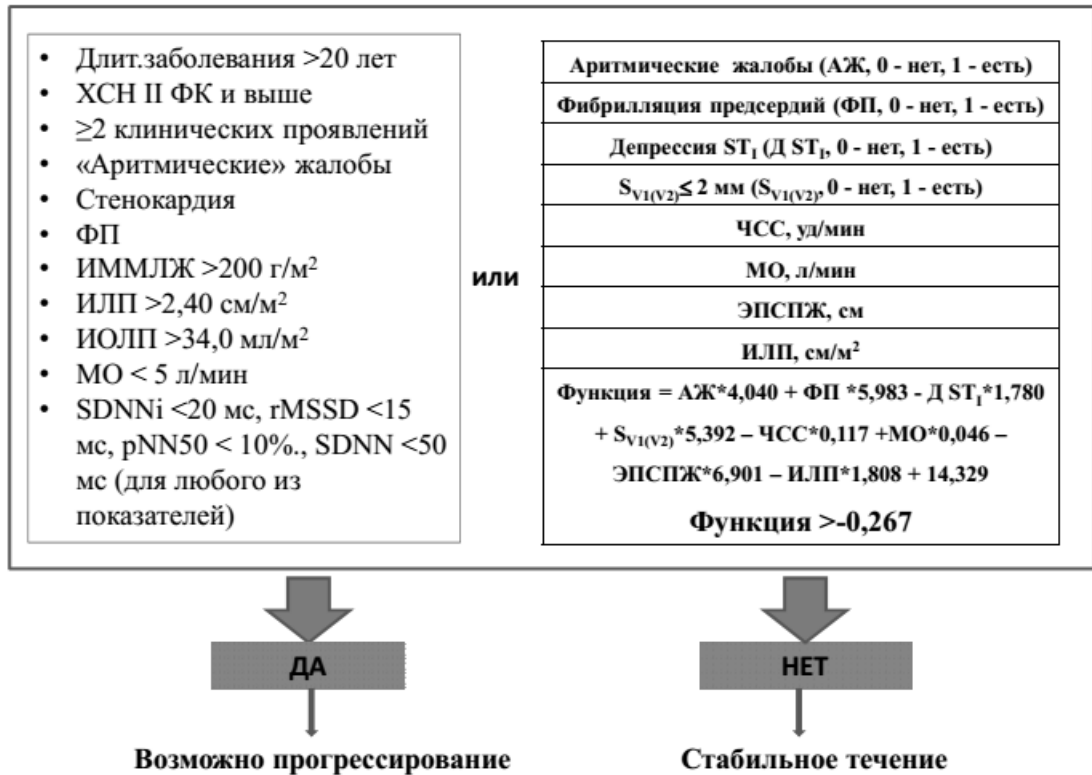


Рисунок 22. Предикторы прогрессирования ГНКМП

Предиктор	Баллы
Большие предикторы	
Длит. заболевания >20 лет	1
ХСН II ФК и выше	1
≥ 2 клинических проявлений	1
Стенокардия	1
Малые предикторы	
Нарушения ритма	1
ФП	1
ИММЛЖ > 200 г/м ²	1
ИЛП >2,40 см/м ²	1
ИОЛП >34,0 мл/м ²	1
МО <5 л/мин	1
Снижение ВСР	1
ЧСС <60 или >80 уд/мин	1
$S_{V1(V2)} \leq 2$ мм	1
Депрессия ST _T	1
Прогрессирование заболевания ожидаемо при сумме 2 и более баллов для больших + 4 и более баллов для малых предикторов, либо при общей сумме более 5 баллов	

Рисунок 23. Балльная шкала оценки прогрессирования ГНКМП

Наблюдался у кардиолога нерегулярно, жалоб не отмечал, постоянного медикаментозного лечения не принимал. АГ отрицает (в последние несколько лет изредка отмечены цифры АД до 140/90 мм рт.ст.)

Ухудшение состояния отметил в течение 2013-14 годов, когда возникли описанные выше жалобы. На фоне приступа сердцебиения вызвал СМП, госпитализирован в стационар. Выявлена пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, синусовый ритм в дальнейшем восстановлен введением кордарона. При проведении СМ ЭКГ на фоне ФП с ЧСЖ 30-178/мин обнаружены 95 эпизодов до 2 с. неустойчивой ЖТ, а также паузы до 2-3,6 с. и синус-арест до 6 с. Направлен в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Челябинск). 10 июня 2014 года проведена имплантация двухкамерной частотно-адаптивной кардиостимулирующей системы SENSIA DR. Назначена медикаментозная терапия – дабигатран 150 мг 2 р/день, периндоприл до 4 мг в сутки, сотагексал 160 мг в сутки. В дальнейшем состояние относительно стабильное. Изредка отмечает эпизоды сердцебиений. Переведен на прием кордарона 200 мг 2 р/день, добавлен омакор 1 капсула утром, доза периндоприла снижена до 2 мг. При контрольных СМ ЭКГ эпизодов ЖТ не выявлено. ЭКС состоятелен.

Из анамнеза жизни: Из перенесенных прочих заболеваний – хронический холецистит, хронический тонзиллит. В связи с выявлением ГКМП у матери, обследованы и другие члены семьи. У младшего брата (1970 г.р.) и его сына (1997 г.р.), а также дочери пациента (1987 г.р.) сердечно-сосудистой патологии не выявлено. Отец больного страдал сахарным диабетом 2 типа, АГ, ИБС, умер в возрасте 76 лет от инсульта. Пациент не курит, не злоупотребляет алкоголем.

Объективно: Общее состояние удовлетворительное. Рост 179 см, вес 86 кг. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Система органов дыхания – без особенностей, ЧДД 16/мин. Область сердца: имплантирован ЭКС в левой подключичной области. Перкуторные границы сердца расширены влево. При аускультации тоны сердца относительно звучные, ритмичные с ЧСС = 62/мин.

Соотношение тонов сохранено, шумов нет. Дефицита пульса нет. АД 130/80 мм рт.ст. Живот без особенностей, печень перкуторно не увеличена. Отеков нет.

Из дополнительных методов исследования: На ЭКГ покоя от 12 мая 2015 года – ритм правожелудочкового ЭКС с частотой 85/мин. ЭКС эффективен. Заключение СМ ЭКГ от 18 мая 2015 года: На фоне ритма ЭКС с частотой стимуляции ночью 47-50 в минуту (при нагрузке – до 127/мин) регистрировались эпизоды ФП, преимущественно в дневное время с ЧСЖ 66 -105/мин. Зарегистрированы 3 одиночных ЖЭС. Депрессия сегмента ST до 4 мм, инверсия зубца T до 8,5 мм на фоне тахикардии. Нарушений в работе ЭКС не выявлено. На рисунке 24 представлены фрагменты заключения СМ ЭКГ.

Представляет интерес сравнение данных ЭхоКГ в 1996 и 2015 годах. Результаты представлены в таблице 3.71. На примере данного пациента можно видеть первоначально относительно стабильное течение ГНКМП с последующим (после примерно 20 лет стажа заболевания) быстрым развитием нарушений сердечного ритма и проводимости, включая фибрилляцию предсердий. Динамика ЭхоКГ-показателей связана была преимущественно с увеличением полостей сердца и расширением зон гипокинеза миокарда.

При проведении генетического исследования полиморфизмов генов RAS у пациента и его брата выявлен генотип D/D гена АПФ, у матери и племянника пациента – I/D. Мутации гена АГТ и гена бета-миозина MYH7 не выявлено ни одного из обследованных членов семьи.

Заключительный диагноз: Гипертрофическая необструктивная кардиомиопатия. Синдром слабости синусового узла, тахи-брадивариант. Арест синусового узла. Приступы МАС 1 степени. Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма. Пароксизмальная неустойчивая желудочковая тахикардия. Синдром дисплазии соединительной ткани. Проплап митрального клапана 1 степени с регургитацией 1 степени и миксоматозной дегенерацией створок митрального клапана. Дополнительные хорды левого желудочка. ХСН I, II ФК.

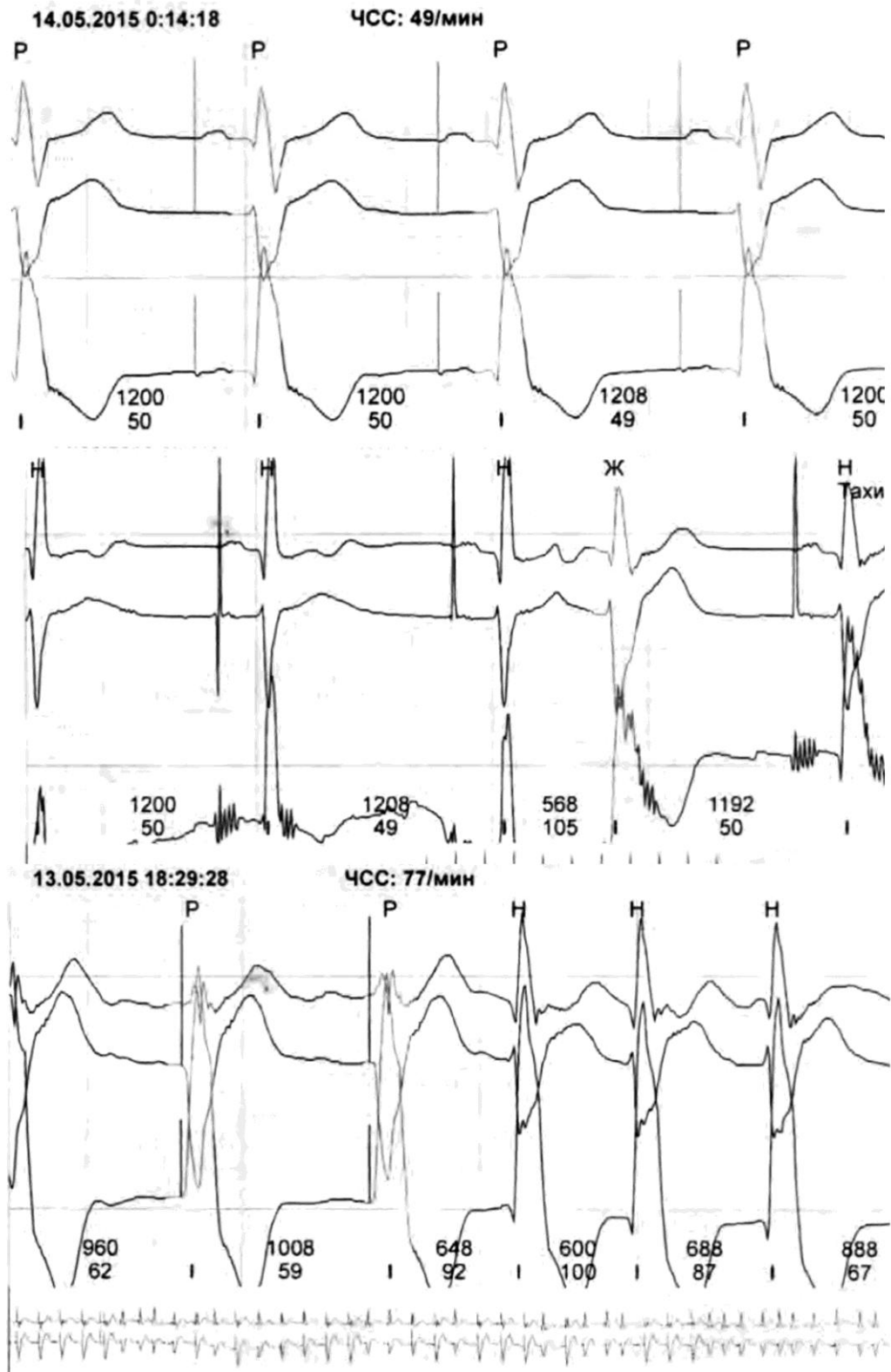


Рисунок 24. Примеры ЭКГ из заключения СМ ЭКГ больного К. Сверху вниз: Ритм ЭКС с частотой стимуляции 49-50/мин; желудочковая ЭС (Ж) на фоне ритма ЭКС; ритм ЭКС на фоне ФП с частотой сокращения желудочков 66-105/мин.

Таблица 3.71 – Основные показатели ЭхоКГ больного К. в 1996 и 2015 годах

Параметр	1996	2015	Динамика
КДРЛЖ, см	5,01	5,5	↑
ФВ, %	68	55	↓
ТЗСЛЖ, см	1,11	1,10	-
ТМЖП, см	1,86	1,68	↓
ТВ, см	1,48	1,90	↑
ИММЛЖ, г/м ²	180	190	↑
КДРПЖ, см	1,40	2,50	↑
РЛП, см	3,80	4,30	↑
ОТС, отн.ед.	0,59	0,38	↓
ВТГ, мм рт.ст.	6,0	5,8	-
ИОЛП, мл/м ²	17	35	↑
ПЖО, отн.ед.	0,76	0,78	-
Примечания	Гипокинез МЖП	Гипокинез МЖП, верхушки, ЗСЛЖ.	↑
	Дополнительные хорды в полости ЛЖ, миксоматозная дегенерация створок МК и пролапс МК 1 степени с регургитацией 1 степени.		

3.9.2. Развитие хронической сердечной недостаточности у больных гипертрофической необструктивной кардиомиопатией

Развитие ХСН оценивали у 60 больных ГНКМП в ходе длительного наблюдения. Отбор данной группы был связан с наличием наиболее полных данных клинического и инструментального обследования в динамике. Признаки ХСН I ФК исходно установлены у 38 (63%) больных, II ФК – у 18 (30%), III ФК – у 4 (7%) с ГНКМП. Во всех случаях ХСН протекала по «левожелудочковому» варианту. У 13 (22%) пациентов произошло увеличение среднего ФК ХСН – с $1,46 \pm 0,19$ до $2,46 \pm 0,15$ ($M \pm \sigma$, $p < 0,01$).

Проведено сравнение исходных клинических и структурно-функциональных проявлений у пациентов с нарастанием в динамике проявлений ХСН и без таковых (таблица 3.72).

Таблица 3.72 – Исходные клинические и структурно-функциональные характеристики у пациентов с нарастанием хронической сердечной недостаточности и без таковой ($M \pm \sigma$)

Проявления и параметры	Нарастание ХСН в динамике (n =21)	Прочая динамика (n =25)	p
Клинические характеристики			
Длит.заболевания, годы	$16,2 \pm 9,75$	$10,1 \pm 9,32$	0,00
ШОКС исходно, баллы	$2,46 \pm 1,25$	$1,32 \pm 0,95$	0,03
Среднее число жалоб	$3,29 \pm 1,12$	$2,32 \pm 1,04$	0,01
Структурно-функциональные характеристики			
ДЗЛК, мм рт.ст.	$12,7 \pm 3,40$	$10,1 \pm 2,62$	0,02

Таким образом, пациенты с нарастанием ХСН в динамике исходно отличались большим стажем заболевания, большей исходной выраженностью ХСН и прочих жалоб, а также исходно большим ДЗЛК. При проведении корреляционного анализа выявлена отрицательная слабая

корреляция ($r = -0,385$ при $p < 0,05$) между клиническим прогрессированием ГНКМП и исходным присутствием у пациента ХСН I ФК.

Был проведен корреляционный анализ для выявления связи основных структурно-функциональных параметров, измеренных при исходном осмотре, с ФК ХСН в динамике (таблица 3.73).

Таблица 3.73 – Корреляционные связи между средним ФК ХСН в динамике и исходными структурно-функциональными параметрами при ГНКМП

Параметры	Коэффициент корреляции, $p < 0,05$
ЛП max, см	0,386
ИММЛЖ, г/м ²	0,375

Наиболее сильная прямая корреляция для ФК ХСН в динамике выявлена с исходными размерами полости ЛП и ИММЛЖ. У пациентов с более высокими значениями этих показателей можно ожидать более высокий ФК ХСН в динамике.

С целью уточнения полученных данных проведен регрессионный анализ, результатом которого явились два уравнения:

$$\text{ФК ХСН} = -0,99 + 0,42\text{КДРПЖ} + 0,74\text{ТМЖП} + 0,26\text{ЛПmax} - 0,004\text{ФУМЖП} - 0,007\text{ИММЛЖ}$$

$$\text{ФКХСН} = -0,56 + 0,31\text{КДРПЖ} + 0,32\text{ТМЖП} + 0,31\text{ЛПmax}$$

Для первого уравнения уровень значимости критерия Фишера составил 0,007, степень аппроксимации $-0,34$; для второго – соответственно 0,003 и 0,23. Таким образом, модели оказались высоко достоверны, хотя и обладали малой точностью.

Итак, прогрессирование ХСН было связано с наличием исходно более выраженной гипертрофии ЛЖ, большими размерами полостей ЛП и ПЖ и с меньшей подвижностью МЖП. Связь последних двух параметров с прогрессированием ХСН выявлена при регрессионном анализе.

Можно отметить некоторые особенности течения ХСН в исследованной группе. Отмечено преобладание начальных стадий ХСН (I-II

ФК почти у 90% больных), что, вероятно, связано с особенностями отбора пациентов. Прогрессирование ХСН не было связано с нарастанием гипертрофии миокарда, но с развитием дилатации ЛП, усугублением нарушений сократимости МЖП.

Итак, ХСН при ГКМП почти в 90% случаев относилась к I-II ФК. При наблюдении более 20 лет у 22% пациентов имело место увеличение ФК ХСН. В 10 из 13 случаев прогрессирование ХСН сопровождалось отрицательной динамикой структурно-функциональных показателей. В половине случаев прогрессирование ХСН сопровождалось увеличением РЛП и снижением сократительной способности стенок ЛЖ. Предикторы прогрессирования ХСН: исходно более выраженная гипертрофия ЛЖ, большие размеры полостей ЛП и ПЖ, меньшая подвижность МЖП.

3.9.3. Наблюдение случаев дилатационной стадии гипертрофической кардиомиопатии

В связи с расширением полостей сердца в динамике у 8 (5,3%) больных ГКМП (из них 5 – с ГНКМП) наблюдали трансформацию в финальную (дилатационную) стадию ГКМП с развитием ХСН III –IV ФК. Из данных 8 пациентов – 5 мужчин и 3 женщины в возрасте от 22 до 55 лет. Критериями дилатационной трансформации считали увеличение КДРЛЖ более 6 см (в среднем от исходного значения от 4,20 - 5,24 см до 6,10 см в динамике, максимально 6,30 см) и снижение фракции выброса (ФВ) < 45%. У всех пациентов было клиническое прогрессирование в виде увеличения одышки и повышения ФК ХСН (у 4 пациентов), и/или учащения жалоб на перебои в работе сердца и сердцебиения (у 4 пациентов), у 2 больных отмечено также учащение эпизодов синкопальных состояний, вероятно, связанных с нарушениями ритма. Постоянная форма фибрилляции предсердий имела место у 4 больных. Динамика ЭКГ у 4 пациентов проявилась появлением классических амплитудных и других признаков ГЛЖ, отсутствовавших ранее. У 4 пациентов динамики ЭКГ не было. Трое пациентов этой группы умерли на фоне тяжелой ХСН. Сроки развития трансформации составляли от

3 до 7 лет. Четкой связи трансформации с давностью заболевания и получаемым лечением не было.

Приведем пример динамики ГНКМП с дилатацией полостей и переходом в финальную дилатационную стадию. Больной Л., 27 лет, предъявлял жалобы на одышку смешанного характера при подъеме до 3 этажа, перебои в работе сердца, сердцебиения, длительные кардиалгии вне связи с физической нагрузкой. Из анамнеза заболевания известно, что с возраста 2 лет наблюдался у ревматолога в связи с быстрой утомляемостью, кардиалгиями. В 1985 году впервые проведена ЭхоКГ, выставлен диагноз ГНКМП. В последние 5-6 лет отмечал нарастание одышки, учащение эпизодов сердцебиений и перебоев в работе сердца. Родственники пациента обследованы с проведением ЭхоКГ, данных за ГНКМП не выявлено.

При объективном осмотре состояние относительно удовлетворительное. В легких везикулярное дыхание, хрипы не выслушивались. Верхушечный толчок локализовался в 6-м межреберье слева на 1,2 см от срединно-ключичной линии, усилен, расширен. Перкуторные границы относительной сердечной тупости: левая – слева на 1,2 см от срединно-ключичной линии, верхняя – 2 межреберье, правая – правый край грудины. Тоны сердца звучные, ритмичные, во всех точках грубый систолический шум с эпицентром на верхушке и в V точке. ЧСС 60 уд/мин. АД 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Отеков нет.

На ЭКГ (рисунок 25) присутствовали классические признаки гипертрофии желудочков и ЛП. При проведении ЭхоКГ (рисунок 26) исходно (верхнее изображение) выявлено увеличение ЛП_{max} до 4,2 см, ИЛП 2,5 см/м². ДЗЛК 13 мм рт.ст. ТМЖП – 2,5 см, ТЗСЛЖ – 1,1 см, КА – 2,3. КДРЛЖ – 5,3 см. ИММЛЖ – 335 г/м². Выявлена гипокинезия МЖП – фракция ее утолщения 8%. ФУЗСЛЖ 63,6 %. ФВ ЛЖ – 51,3%. Соотношение скоростей Е/А митрального клапана 0,92. ВТГ ЛЖ в покое – 3,86 мм рт.ст. КДРПЖ 1,6 см, ТПСЛЖ 0,5 см. Диагноз: Гипертрофическая необструктивная кардиомиопатия; ХСН IIa, III ФК.

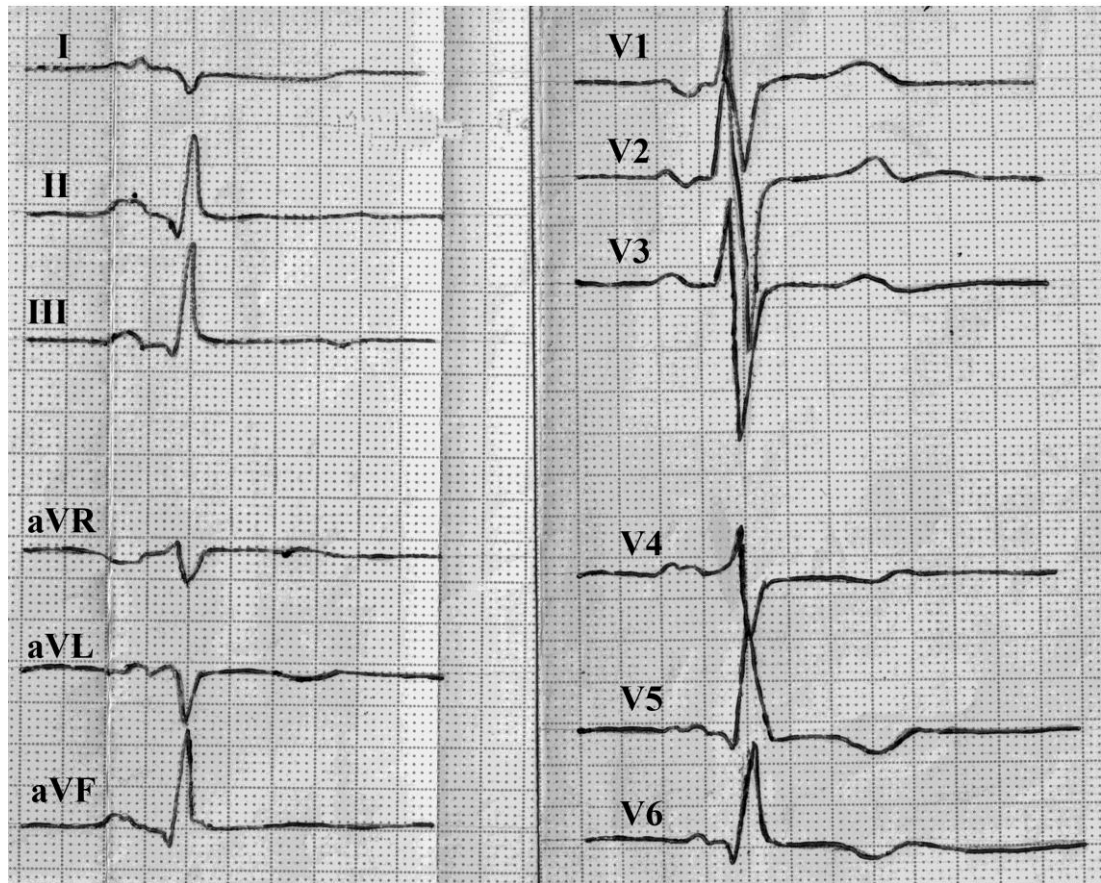


Рисунок 25. ЭКГ больного Л. Присутствуют классические признаки гипертрофии левого и правого желудочков, а также левого предсердия.

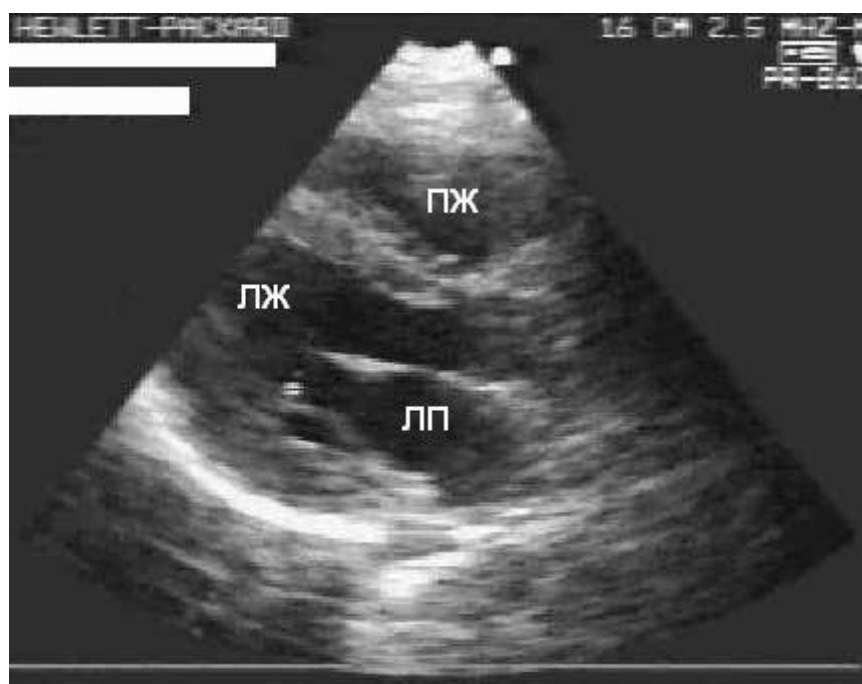


Рисунок 26. ЭхоКГ больного Л. Верхнее изображение – исходное исследование, нижнее – динамика через 4 года. Видно увеличение в динамике размеров полостей сердца.

Осмотр в динамике через 4 года. Отмечено усиление одышки, снижение переносимости физических нагрузок, учащение эпизодов сердцебиений. ЭКГ без динамики. Выявлена значительная динамика ЭхоКГ (нижнее изображение на рисунке 26). Размеры ЛП увеличились до 5,3 см, ИЛП – 3,2 см/м². ДЗЛК – 23 мм рт.ст. ТМЖП – 2,3 см, ТЗСЛЖ – 1,1 см, КА – 2,1, то есть существенной динамики не наблюдалось. КДРЛЖ достиг 6,0 см, то есть соответствовал критериям ДКМП. ММЛЖ 618 г., ИММЛЖ – 370 г/м². Сохранялась значительная гипокинезия МЖП – ФУ МЖП – 6%. ФУЗСЛЖ снизилась до 38%. Фракция выброса ЛЖ – 44%. Соотношение скоростей Е/А мк 0,81. Градиент давления в выносящем тракте ЛЖ в покое снизился до 1,2 мм рт.ст. Размеры правых отделов сердца существенно не изменились, КДРПЖ – 1 см, ТПСЖД – 0,5 см. Заключительный диагноз: Гипертрофическая необструктивная кардиомиопатия, дилатационная стадия; ХСН IIa, III ФК. Таким образом, на примере этого пациента можно проследить переход ГНКМП в финальную стадию за достаточно короткое время – 4 года.

У пациентов с терминальной стадией ГКМП в исследованной группе сохранялась гипертрофия миокарда ЛЖ выше 1,5 см (от 1,55 до 2,5 см).

Итак, по результатам собственных наблюдений дилатационной стадии ГКМП можно сделать следующие выводы: В наблюдавшейся нами группе пациентов с ГКМП дилатационная трансформация отмечена у 8 (5,3%) пациентов, из них у 5 с ГНКМП. У пациентов с дилатационной стадией ГКМП в исследованной группе сохранялась гипертрофия миокарда левого желудочка.

3.9.4. Влияние терапии на течение гипертрофической необструктивной кардиомиопатии

В таблице 3.74 представлена сравнительная характеристика двух групп пациентов: получавших лечение (независимо от конкретного препарата) и не получавших лечения по исходным и динамическим клиническим проявлениям и структурно-функциональным параметрам. Как видно из таблицы, лечение не назначали бессимптомным больным. Наиболее частым поводом для начала терапии были жалобы на НРС, стенокардию и кардиалгии. Признаки ХСН также служили причиной начала лечения. В целом лечившиеся больные предъявляли достоверно больше жалоб и отличались большей выраженностью ХСН. Хотя статистически значимого уменьшения ФК ХСН и числа больных со стенокардией на фоне лечения не отмечено, значимого прироста этих показателей также не было. У не лечившихся пациентов статистически значимо увеличились в динамике сумма баллов ШОКС и среднее число клинических проявлений ($p = 0,04$ в обоих случаях). Из двух пациентов с ВСС один получал лечение (верапамил в дозе 240 мг/сутки), один – не получал.

Таким образом, однозначного влияния на клинические проявления в исследованной группе лечение не оказало, хотя у не лечившихся больных имел место прирост количества жалоб. При расчете относительного риска выявлено, что лечение назначалось преимущественно пациентам с прогрессированием ($OR = 1,99 \pm 0,26$, 95%ДИ 1,19 – 3,34, $p < 0,05$).

Статистически значимые различия при сравнении групп лечившихся и не лечившихся пациентов отмечены для некоторых структурно-функциональных параметров. Динамика этих показателей также представлена в таблице 3.74.

Таблица 3.74 – Клинические проявления и структурно-функциональные показатели у больных ГНКМП в зависимости от лечения

Показатель	Лечившиеся (n = 45)		Не лечившиеся (n = 28)		
	Исходное	Динамика	Исходное	Динамика	
Клинические проявления, число (доля) больных					χ^2
Бессимптомные	0	0	3 (11%)	3 (11%)	5,03*
Синкопы	10 (22%)	13 (29%)	4 (14%)	4 (14%)	
«Аритмические» жалобы	36 (80%)	34 (76%)	8 (29%)	7 (25%)	19,07*
Стенокардия	15 (33%)	15 (33%)	0	0	11,8*
Кардиалгии	26 (58%)	20 (44%)	13 (46%)	15 (54%)	
Клинические проявления, количественные показатели (M \pm σ)					p
Возраст, годы	40,4 \pm 13,6	50,2 \pm 14,0	35,4 \pm 15,9	43,6 \pm 15,5	
Сроки наблюдения, годы	9,96 \pm 8,01		8,12 \pm 6,02		
Среднее число жалоб	2,67 \pm 0,37	2,91 \pm 0,48	1,21 \pm 0,23	1,69 \pm 0,28*	<0,01
Средний ФК ХСН	1,81 \pm 0,16	2,00 \pm 0,18	1,36 \pm 0,07	1,52 \pm 0,08*	0,03
ШОКС, баллы	2,04 \pm 1,43	2,44 \pm 1,50	1,39 \pm 1,09	1,55 \pm 1,12*	<0,01
Структурно-функциональные показатели (M \pm σ)					
ЛП min, см	2,90 \pm 0,12	3,04 \pm 0,15	2,51 \pm 0,09	2,79 \pm 0,08	0,02
ЭЗСЛЖ, см	0,97 \pm 0,03	1,00 \pm 0,05	1,09 \pm 0,03	1,07 \pm 0,04	0,01
ММЛЖ, г	365 \pm 30,6	400 \pm 30,3	316 \pm 13,1	318 \pm 13,3	
ДЗЛК, мм рт.ст.	13,4 \pm 0,55	14,3 \pm 0,70	11,2 \pm 0,37	11,7 \pm 0,43	<0,01
Примечание: столбцы χ^2 и p – сравнение исходных параметров в группах лечившихся и не лечившихся пациентов, при этом «*» – p < 0,05. «*» после значений показателей – p < 0,05 при сравнении показателей в динамике в указанных группах.					

Лечившиеся пациенты отличались исходно большими размерами ЛП, большей выраженностью ГЛЖ и более высоким ДЗЛК, что объясняется большей тяжестью заболевания. Таким образом, лечение исходно получали пациенты с более выраженными клиническими и структурно-функциональными проявлениями заболевания. Достоверной динамики в ходе наблюдения не отмечено ни по одному из структурно-функциональных параметров.

Для оценки влияния терапии на частоту нарушений ритма при ГНКМП проведено сравнение частоты основных НРС у 10 пациентов из числа подвергнутых СМ ЭКГ, получавших ББ и 40 больных, не получавших данные препараты. Длительность приема препаратов на момент исследования была различной (от 1 года до 10 лет) и в среднем составляла $7,55 \pm 4,52$ года ($M \pm \sigma$). Пациентов, получавших верапамил и амиодарон, исключили из данного сравнения ввиду их малочисленности. Достоверные различия получены по трем параметрам: частота НЖЭ за сутки (при приеме бета-адреноблокаторов -181 ± 100 экстрасистол, без приема $- 53,4 \pm 28,9$, $M \pm \sigma$, $p = 0,04$), средняя градация ЖЭС (в первой группе $2,40 \pm 0,54$, во второй $- 1,05 \pm 0,22$, $M \pm \sigma$, $p = 0,01$), частота ЖЭС за сутки (708 ± 327 и $87,3 \pm 58,4$; $M \pm \sigma$, $p = 0,02$). Пациенты, принимавшие ББ, показали большую выраженность НРС.

Таким образом, в исследованной нами группе лечение получали исходно более тяжелые больные с выраженной клинической картиной ГКМП. У ряда больных лечение устраняло отдельные жалобы и в целом препятствовало увеличению их числа. Значимого положительного влияния лечения на структурно-функциональные параметры не выявлено. Влияния медикаментозной терапии на частоту внезапной смерти в исследованной группе не выявлено. Медикаментозное лечение при ГНКМП целесообразно назначать больным с выраженной клинической картиной ввиду возможного (у ряда пациентов) положительного влияния на клинические проявления заболевания.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе распределения жалоб в группе больных ГНКМП можно отметить в целом сходное с литературными данными число различных видов клинических проявлений. В частности, в обследованной нами группе 3 и более симптома заболевания выявлены у 40% пациентов, что в целом совпадало с данными литературы. Преобладающим среди клинических проявлений оказался аритмический синдром. В то же время, число пациентов с кардиалгиями в нашем исследовании оказалось несколько меньше, а со стенокардией – больше, чем выявляли ранее [112]. Следует отметить, что истинно бессимптомными в исследованной нами группе оказались 6 пациентов, хотя другие авторы указывали существенно больший процент таких больных (до 35-50% и даже до 80%) [191, 240]. Возможно, это связано с особенностями сбора анамнеза и оценки жалоб. В целом в доступной литературе мало данных о распределении клинических проявлений при ГНКМП, в большинстве работ оценивали клинику ГНКМП в целом. Представляет интерес выявленная нами взаимосвязь между длительностью заболевания, с одной стороны, и количеством основных клинических проявлений – с другой. Другими словами, чем больше была длительность заболевания, тем больше жалоб пациент предъявлял. Таким образом, можно предполагать, что исходно бессимптомные пациенты при ГНКМП в дальнейшем начинали предъявлять какие-либо жалобы и число этих жалоб увеличивалось со временем. При этом нами показана связь наличия 3 и более клинических проявлений с большей выраженностью структурно-функциональных изменений при ГНКМП. Нами впервые показана подобная зависимость именно для комплекса клинических проявлений заболевания, а не для отдельных видов жалоб. Не всегда, по-видимому, обилие жалоб связано с поздним обращением пациентов [159]. Дело в том, что в наблюдавшейся нами группе у многих пациентов ГНКМП была выявлена в достаточно молодом возрасте и связь числа жалоб с длительностью заболевания, а также с его началом до 39 лет подтверждает это. В то же

время интересен тот факт, что при раннем начале заболевания преобладали аритмические жалобы, а при более позднем оказалась более выражена ХСН и больше число жалоб в целом. Пациенты с более ранним началом ГНКМП отличались менее выраженными структурно-функциональными нарушениями. Это противоречит существующим предположениям о том, что при выявлении заболевания в более молодом возрасте и исходно более выраженном ремоделировании миокарда возможно более тяжелое течение ГНКМП [289]. Нам не удалось выявить отличия семейной формы заболевания от так называемой «спорадической» по клиническим и структурно-функциональным проявлениям. Это подтверждает тезис о том, что выделить истинно наследственные варианты развития ГНКМП (в том числе и ГНКМП) по анамнестическим данным практически невозможно, поскольку у родственников пациента может иметь место бессимптомное носительство соответствующих саркомерных мутаций, либо бессимптомное появление фенотипа ГНКМП (в том случае, если родственники не были обследованы).

Особый интерес представляет связь так называемых «аритмических» жалоб со структурно-функциональными изменениями при ГНКМП. «Аритмические» жалобы оказались наиболее частыми проявлениями ГНКМП в исследованной группе, наряду с проявлениями ХСН. Несмотря на субъективный характер таких жалоб, они отражали объективно существующие изменения. У таких пациентов оказалась более выражены распространенность и асимметрия гипертрофии, а также нарушения как систолической, так и диастолической функции ЛЖ. Таким образом, речь может идти о присутствии более выраженного субстрата для развития нарушений сердечного ритма. Следовательно, при наличии обильных «аритмических» жалоб у пациентов с ГНКМП следует предполагать большую выраженность структурно-функциональных нарушений.

Выраженность ХСН при ГНКМП в целом и при ГНКМ обычно оценивается как умеренная [12, 83, 140]. Действительно, число пациентов с I-II ФК ХСН в ранее проведенных исследованиях составляло 40-50%, иногда

больше. Следует отметить, что в число больных с I ФК ХСН согласно существующим рекомендациям необходимо включать пациентов с наличием структурно-функциональных проявлений заболевания сердца, то есть в случае присутствия фенотипа ГНКМП – всех больных [86]. Вероятно, с этим связано выделение одышки как отдельного проявления заболевания многими исследователями с целью отграничить бессимптомных пациентов от больных с клиникой ХСН. Как оценка ХСН по клиническим проявлениям [86, 100], так и сумма баллов по ШОКС, показали преобладание в исследованной группе пациентов с минимально выраженной клиникой ХСН. Нами проанализированы основные структурно-функциональные параметры, связанные с выраженностью ХСН при ГНКМП. Таковыми оказались увеличение ЛП и ПЖО, а также диастолическая дисфункция ЛЖ. Данные параметры указывались в числе значимых для развития ХСН при ГНКМП и ранее. Особое значение придается показателю ПЖО [14, 56]. В то же время, нам удалось показать отрицательную связь ИКДРЛЖ с выраженностью ХСН. То есть, меньшие размеры полости ЛЖ, вероятно, способствовали развитию ХСН. Это объяснимо в свете существующих данных о связи снижения УО при ГНКМП с переносимостью нагрузок [35, 150], а также об уменьшении КДРЛЖ при прогрессировании заболевания в случае увеличения выраженности гипертрофии миокарда [56, 131]. Тем не менее, роль уменьшения полости ЛЖ в развитии клиники ХСН ранее предполагалась преимущественно для ГОКМП [131]. Выявленная нами связь суммы баллов ШОКС с ТМЖП может объясняться влиянием выраженности гипертрофии миокарда на развитие ХСН, то есть как нарушениями диастолической функции так и нарушениями сократимости МЖП. В то же время, гипертрофия МЖП предоставляет аритмогенный субстрат, что может объяснять взаимосвязь между толщиной миокарда и развитием аритмий, а поскольку «перебои в работе сердца» входят в балльную систему ШОКС – то и связь ТМЖП и суммы баллов ШОКС.

Кардиалгиям при ГКМП обычно уделяется мало внимания. Известны данные об их числе у пациентов с ГОКМП – от 36 до 85%, иногда их рассматривают совместно со стенокардией [7,104]. Действительно, данные клинические проявления весьма эмоционально окрашены, разнообразны по выраженности и, кроме того, подобные жалобы могут иметь место и у здоровых лиц. При этом следует отметить, что мы оценивали наличие стенокардии согласно существующим критериям ангинозной боли, а прочие боли в грудной клетке трактовали как кардиалгии. При этом не исключено, что у части пациентов с кардиалгиями данные боли могли иметь ангинозное происхождение. В отличие от принятой в Европейских рекомендациях по ГКМП трактовке всех болей в груди как единого синдрома, нам представляется важным выделить боли ангинозного характера в особую группу. Пациенты с ГКМП в большинстве случаев обращают внимание на разнообразные боли в грудной клетке и сообщают о них лечащему врачу. Можно было предположить, что кардиалгии не должны строго соответствовать каким-либо объективным нарушениям. Однако нам удалось выявить их связь с меньшими значениями ударного и минутного объемов и большей выраженностью диастолической дисфункции. Связи с выраженностью гипертрофии миокарда не было. Механизм развития кардиалгий при ГНКМП не вполне ясен, кроме того он может быть различным в случае различного характера боли (ноющие, колющие и т.д.) и их локализации. Тем не менее, наши данные доказывают, что и в случае наличия столь малообъяснимых и малозначащих жалоб необходимо обращать на них внимание, поскольку они могут отражать объективно существующие нарушения (возможно, ишемию миокарда).

Представляет интерес вопрос о гендерных различиях при ГНКМП. Выявленные нами различия по структурно-функциональным параметрам показали преобладание более выраженной гипертрофии миокарда и большего объема полости ЛЖ у мужчин, причем и по индексированным показателям (ИММЛЖ, ИКДОЛЖ). Единственным исключением являлся

индекс ЛП – данный показатель в исследованной группе оказался выше у женщин. Это позволяет предположить возможное преобладание у женщин с ГНКМП дилатации ЛП, у мужчин – увеличения полости ЛЖ. Объяснение данного факта требует дальнейшего исследования на больших выборках.

Следующим этапом явилась оценка изменений ЭКГ покоя в исследованной группе. Преобладали нарушения реполяризации, амплитудные ЭКГ-признаки ГЛЖ выявлены не у всех больных, а лишь у 45%. Таким образом, для практического врача важно иметь в виду, что не всегда отсутствие амплитудных признаков ГЛЖ на ЭКГ исключает диагноз ГНКМП. Напротив, выраженные нарушения реполяризации заставляют обратить на себя внимание в плане подозрения на данное заболевание. В литературе указывают на выявление ЭКГ-признаков ГЛЖ в 55-63% случаев ГКМП, чаще при ГОКМП [31, 251]. Нам не удалось обнаружить пациентов с нормальной ЭКГ в исследованной группе, что противоречит литературным данным [31, 181, 297]. Вероятно, это связано с особенностями отбора больных (зачастую заболевание выявляли именно на основании ЭКГ-изменений). Интересно, что в обследованной группе нарушения реполяризации всегда сопутствовали клинике стенокардии. Тем не менее, связь нарушений реполяризации с ЭКГ-признаками ГЛЖ в исследованной группе может свидетельствовать о том, что депрессия ST и отрицательные зубцы T возникали не как проявление ишемии, а как результат выраженной ГЛЖ [181, 243]. Однако нельзя полностью исключить наличие безболевого ишемии миокарда у пациентов с нарушениями реполяризации. Отсутствие в исследованной группе четкой взаимосвязи ЭКГ-изменений с выраженностью ГЛЖ по данным ЭхоКГ в целом подтверждает предположение, что вольтаж желудочкового комплекса при ГКМП не коррелирует с толщиной стенки [181]. Типы ЭКГ по Т.В. Трешкур с соавт. [157] в исследованной нами группе не показали взаимосвязи с проявлениями заболевания. Нами не обнаружено абсолютного преобладания первого типа ЭКГ (вольтажные признаки ГЛЖ в сочетании с нарушениями реполяризации), который авторы классификации

обнаружили в 60% случаев. Нами такой тип отмечен у 41% пациентов, второй тип – у 26,8%, против 19% по литературным данным. Смешанный тип ЭКГ нам удалось выявить у 32% больных, авторы классификации находили его лишь в 10% случаев. Несомненно, это объясняется тем, что исходно указанные типы ЭКГ выделяли на материале асимметричной ГЛЖ различного происхождения [157].

Поскольку различные аспекты изменений ЭКГ-покоя при ГКМП, в том числе и при ГНКМП, были исследованы ранее [31, 111, 153], мы в нашем исследовании обратили особое внимание на использование ГНКМП как модели для оценки информативности ЭКГ-критериев ГЛЖ, а также на поиск возможных ЭКГ-маркеров ГНКМП. Это связано и с большой диагностической ценностью ЭКГ для скрининга ГКМП [228]. В связи с этим данный раздел исследования включал элементы дифференциальной диагностики между ГНКМП и другими гипертрофиями миокарда. Нам удалось выявить различия в информативности ЭКГ-признаков ГЛЖ при ГНКМП и «вторичных» гипертрофиях ЛЖ. В частности, вольтажный критерий оказался более специфичным при ГНКМП, а Корнельское произведение – при АГ и ИБС. При этом чувствительность как вольтажного, так и Корнельского критериев была ниже при АГ и ИБС. В литературе есть данные о том, что использование только вольтажных критериев при ГЛЖ любого генеза плохо предсказывает истинное наличие гипертрофии, а дополнительное применение других критериев (например, Ромлит-Эстес) увеличивает информативность [308]. Следует отметить, что нами выявлена традиционная для любых ЭКГ-критериев ГЛЖ низкая чувствительность (обычно в пределах 50%), но высокая специфичность (доходившая до 100%), что не зависело от причины ГЛЖ [243]. При оценке взаимосвязи ЭКГ-критериев ГЛЖ у всех пациентов обследованной группы (как с ГНКМП, так и с АГ и ИБС) нами выявлена связь между появлением любых ЭКГ-критериев ГЛЖ и толщиной миокарда ЛЖ, но не с размером его полости. Следует отметить, что в литературе нет четких данных о связи гипертрофии

стенок либо дилатации полости ЛЖ с появлением ЭКГ-критериев ГЛЖ. Обычно такая связь отрицается [181]. Тем не менее, не исключено, что именно это объясняет большую чувствительность исследованных ЭКГ-критериев при ГНКМП, когда толщина стенок наибольшая. Появление при ГНКМП ЭКГ-признаков ГПЖ не связано напрямую с увеличением этого отдела сердца и может объясняться другими причинами. Традиционно такой причиной считается гипертрофия МЖП, но нам не удалось это подтвердить, поскольку достоверных различий по указанному параметру в зависимости от наличия ЭКГ-признаков гипертрофии ПЖ при ГНКМП не выявлено. Тем не менее, следует отметить, что наличие вольтажного ЭКГ-признака ГПЖ в сочетании с признаками ГЛЖ оказалось весьма характерным для ГНКМП. Ранее указывалось на значимость для скрининга ГКМП наличия нарушений реполяризации в грудных отведениях, а также патологических зубцов Q. В то же время, следует иметь в виду, что при ГКМП зубцы Q не являются в обычном смысле «патологическими» (они узкие и глубокие) и их оценка может представлять трудности для практического врача. Их появление следует учитывать при ЭКГ-скрининге, тем более, что при ГНКМП, например, в исследованной группе, они отмечены более чем в 50% случаев. В то же время, ранее мало внимания обращали на возможность выявления при ГКМП вольтажного ЭКГ-признака ГПЖ. Естественно, что необходимо учитывать наличие или отсутствие других причин его увеличения. Тем не менее, появление вольтажного признака ГПЖ при наличии признаков ГЛЖ оказалось весьма специфичным для ГКМП и может быть рекомендовано для скрининга заболевания как дополнительный ЭКГ-критерий.

По результатам СМ ЭКГ в исследованной группе выявлены разнообразные НРС, однако частота их выявления оказалась относительно невысока. Вероятно, это связано с преобладанием пациентов с умеренными проявлениями заболевания. Интересно, что ФП, наличие которой ухудшает прогноз при ГКМП, у пациентов данной группы как при СМ ЭКГ, так и по данным ЭКГ покоя отмечена примерно в 10% случаев. По литературным

данным ее частота достигала 20-28%, что может зависеть от особенностей выборки и применения многосуточного мониторирования ЭКГ [19, 213, 243]. В целом любые НРС имели место у 96% обследованных нами больных, что сходно с литературными данными [12, 19, 163]. В то же время, количество НРС не всегда определяло прогноз [260]. Малое число ЖЭС в исследованной группе (62%) можно также объяснить особенностями отбора пациентов.

Интересны результаты сопоставления результатов СМ ЭКГ и субъективных проявлений НРС при ГНКМП. Более 50% пациентов с НРС не предъявляли соответствующих жалоб. Это сходно с результатами, полученными ранее другими авторами для желудочковых и наджелудочковых аритмий [19]. Есть данные о том, что при жалобах на сердцебиения бессимптомные эпизоды любых наджелудочковых аритмий имели место в 8,8-41% случаев [19, 88]. Нам удалось выявить связь так называемых «аритмических» жалоб преимущественно с ЖЭС, причем более высокие градации данных НРС чаще проявлялись соответствующими жалобами. Соответствующая симптоматика при НРС могла соответствовать большей выраженности аритмий, хотя это не обязательно означает их большую опасность, ввиду недостаточной прогностической ценности различных предикторов желудочковых тахикардий [311]. Тем не менее, в практике важно иметь в виду тот факт, что жалобы на перебои в работе сердца и сердцебиения могут отражать именно ЖЭС высоких градаций. Наличие наджелудочковых НРС ожидаемо коррелировало с размерами ЛП. Однако для желудочковых НРС нам не удалось выявить достоверную корреляцию ни с одним из структурно-функциональных показателей, в отличие от других авторов [214]. Вероятно, это связано с тем, что подобные взаимосвязи обнаруживали преимущественно для пароксизмальных ЖТ.

Нам не удалось выявить положительного влияния наиболее часто применявшихся в исследуемой группе препаратов (ББ) на частоту НРС по данным СМ ЭКГ. Напротив, пациенты принимавшие данную группу препаратов, отличались большей частотой ЖЭС. Этот результат может

показаться парадоксальным. Тем не менее, большее число НРС у пациентов, принимавших бета-блокаторы, объясняется тем, что назначение бета-блокаторов определялось присутствием у пациента выраженных НРС, в том числе и желудочковых. Отсутствие заметного эффекта от приема может объясняться как субъективными факторами (низкая приверженность к лечению), так и объективными (недостаточные дозы ввиду плохой переносимости). Кроме того, в существующих клинических рекомендациях по ГКМП [100, 243] использование данной группы препаратов для профилактики желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма не предлагается. В Российских рекомендациях прямо указывается, что эффект бета-блокаторов при ГКМП для «купирования и предупреждения желудочковых и суправентрикулярных аритмий и ВСС не доказан» [52].

Исследование ВСП в настоящее время считается методом, направленным преимущественно на оценку баланса между симпатическими и парасимпатическими влияниями на сердце [88]. Трактовка результатов ВСП с точки зрения клиники остается спорной. ГКМП относится к классу ПВ показаний для проведения данного исследования. При этом целью исследования является, в основном, поиск субстрата аритмий и ВСС. Четкая связь между параметрами ВСП и осложнениями при ГКМП не доказана [88]. Есть данные о том, что нарушения ВСП более характерны для ГОКМП [14]. При первоначальном сравнении группы пациентов с ГНКМП и контроля нам удалось выявить снижение симпатических влияний при ГНКМП, а также снижение индекса централизации. Для последнего параметра известно снижение при ХСН, а также после острого инфаркта миокарда [43]. Снижение симпатических влияний при ГКМП не исключается рядом авторов, косвенно об этом может свидетельствовать иногда выявляемая меньшая (по сравнению с нормой) среднесуточная ЧСС при данном заболевании [78]. Все показатели ВСП в исследованной группе имели тенденцию к снижению по сравнению с нормой, за исключением соотношения LF/HF. Подобные данные были получены некоторыми

исследователями и ранее [78, 84, 108]. В то же время на меньших выборках при ГКМП иногда обнаруживали увеличение мощности как высокочастотного, так и низкочастотного спектра [47, 48]. Это свидетельствует о возможной зависимости полученных результатов ВСП при ГКМП от неучтенных пока факторов, среди которых могут быть и особенности различных обследованных групп.

Обнаруженные нами гендерные различия результатов ВСП при ГНКМП в целом соответствуют известным для здоровых людей [43, 88]. Существенный интерес представляет анализ возможной связи клинических проявлений и результатов ВСП. Подобные исследования проводили ранее, но без разделения ГКМП на формы [108]. Кардиалгии в обследованной группе сочетались со снижением низкочастотного (симпатического) компонента ВСП, с меньшим значением вагосимпатического индекса, меньшей общей мощностью спектра и меньшим значением $rMSSD$ ночью. Таким образом, можно предполагать у пациентов с кардиалгиями при ГНКМП снижение ВСП в целом, притом за счет симпатического компонента, но при этом усиление симпатического влияния ночью. При наличии стенокардии в исследованной группе напротив, обнаружено снижение мощности спектра очень низких частот (гуморальный компонент) и снижение общей мощности с повышением индекса централизации. Возможно, это отражало повышение прочих составляющих спектра ВСП, хотя достоверных различий по данным параметрам не найдено. Складывается впечатление, что при наличии синдрома стенокардии при ГНКМП параметры ВСП становились в большей степени сбалансированными. Косвенно полученные данные могут свидетельствовать о различной природе болевого синдрома при стенокардии и кардиалгиях при ГНКМП. Волны очень низкой частоты, по-видимому, отражают нейрогуморальную регуляцию работы сердца [43]. Тем не менее, при ГКМП вне связи с какими-либо клиническими проявлениями описано снижение мощности спектра очень низких частот [47,48]. При ГКМП известны взаимосвязи показателей ВСП со структурно-функциональными

параметрами сердца, в частности, с выраженной гипертрофией МЖП [8, 274]. Нам не удалось выявить подобных взаимосвязей. Исключение составили ТПСЖ и размер полости ЛП. Отрицательные значения коэффициентов корреляции с показателями ВСП свидетельствовали о том, что гипертрофия ПЖ и дилатация ЛП сопровождали снижение ряда показателей ВСП – в частности, снижение мощности низкочастотного и очень низкочастотного спектра, повышение мощности высоких частот и уменьшение ВСП по показателю рNN50 в ночное время. С другой стороны, недавно проведенные исследования ВСП с корректировкой по возрасту не выявили взаимосвязи параметров ВСП как с клиническими, так и со структурно-функциональными проявлениями ГКМП [78]. Таким образом, связь изменений ВСП и структурно-функциональных изменений при ГКМП остается не вполне однозначной и механизм таких связей требует дальнейшего изучения.

Ранее при ГКМП не оценивали так называемые «точки разделения» риска смерти – наиболее низкие значения основных временных параметров ВСП, для которых показана связь с увеличением риска смерти [88]. В исследованной группе число пациентов со снижением ВСП оказалось весьма велико – более 60%, преимущественно за счет снижения параметра рNN50. Снижению показателей ВСП ниже «точки разделения» соответствовали большая выраженность «аритмических» жалоб, частота стенокардии и кардиалгий, более частые синкопальные состояния. Пациенты со сниженными основными показателями ВСП характеризовались большим числом ЖЭС, более низкой фракцией выброса и скоростью потока на легочной артерии. Таким образом, в исследованной группе нам удалось показать значимость снижения параметров ВСП ниже «точки разделения» для оценки клинической картины заболевания. Интересно, что при использовании для анализа указанных точек нам удалось выявить взаимосвязь между выраженностью гипертрофии МЖП и снижением параметров ВСП, хотя выделить взаимосвязь с каким-то конкретным показателем ВСП не удалось. Таким образом, выраженная гипертрофия

миокарда при ГНКМП может сопровождаться снижением параметров ВСР ниже «точки разделения». Такие изменения соответствуют большему числу жалоб, что объяснимо с точки зрения большей выраженности структурно-функциональных нарушений. Для синкопальных состояний ранее указывали связь со снижением основных параметров ВСР (pNN50 и rMSSD), хотя оценка по отношению к «точкам разделения» не использовалась [282]. Снижение вегетативной регуляции при ГНКМП может способствовать развитию синкопальных состояний как за счет нарушений сердечного ритма, так и за счет усугубления синдрома малого выброса.

Поиск субстрата НРС традиционно являлся одной из задач оценки ВСР. Возникновение НЖЭ днем коррелировало со снижением парасимпатической и нейрогуморальной активности ночью, то есть с преобладанием симпатического тонуса в ночное время. В то же время, частота ЖЭС ночью показала прямую корреляцию с симпатической активностью днем. Повышенной симпатической активности при различных заболеваниях сердца сейчас придается большое значение [88, 108]. Повышенная симпатическая активность и сниженная парасимпатическая могут быть ответственны за возникновение тяжелых нарушений сердечного ритма, в том числе приводящих к внезапной смерти [133, 146]. Таким образом, при ГНКМП нарушения сердечного ритма, в том числе и желудочковые, возникали на фоне вегетативного дисбаланса, связанного преимущественно с повышением симпатической активности, хотя для заболевания в целом могло быть более характерно парасимпатическое преобладание.

При исследовании переносимости динамической физической нагрузки у больных ГНКМП нами выявлено снижение переносимости ВЭМ по сравнению с контролем. Подобные результаты описывали и ранее [35, 150]. Нам впервые удалось показать связь переносимости нагрузки с параметром, определяющим сократимость стенок ЛЖ – фракцией укорочения средних волокон. Чем выше был данный показатель, тем выше была переносимость нагрузки. Таким образом, на переносимость нагрузки при ГНКМП возможно

влияние не только диастолической, но и систолической функции ЛЖ. Роль нарушений сократимости в переносимости динамической нагрузки подтверждалось снижением подвижности МЖП и задней стенки ЛЖ в ответ на нагрузку у половины пациентов. Снижение УО в ответ на нагрузку при ГКМП было описано и ранее [116, 150], при ГНКМП ответ на нагрузку оказался аналогичным. Низкая переносимость нагрузки определялась также увеличением ЛП, на что указывала обратная корреляция ИЛП с мощностью и длительностью нагрузки.

Ранее отдельные исследователи проводили оценку параметров ВСР при ГКМП на фоне нагрузочных проб [331]. Нами проведена оценка взаимосвязи показателей ВСР вне пробы и реакции на динамическую физическую нагрузку. При этом удалось выявить взаимосвязь между мощностью спектра в области низких и очень низких частот с мощностью выполненной нагрузки. При этом, чем выше была мощность спектра по указанным частотам, а также вагосимпатический индекс, тем больше оказалась мощность выполненной нагрузки. Таким образом, преобладание симпатических и нейрогуморальных влияний при сохранном вагосимпатическом балансе у больных ГНКМП соответствовало лучшей переносимости нагрузок. Ранее было показано, что повышение вагосимпатического индекса и симпатическое преобладание способствуют лучшему восстановлению ЧСС после нагрузки при ГКМП [331]. Наши данные подтверждают это в отношении мощности выполненной нагрузки.

Касаясь типов ремоделирования миокарда при ГНКМП, следует отметить, что ГНКМП характеризовалась в нашем исследовании преобладанием асимметричной гипертрофии МЖП. Равномерная гипертрофия миокарда при ГКМП считается редкой. В нашем исследовании она обнаружена у 22% пациентов ГНКМП, преимущественно у мужчин. Нам удалось выявить различия по ряду структурно-функциональных показателей между исследуемыми вариантами локализации ГЛЖ. I тип характеризовался большей асимметрией ГЛЖ, но масса миокарда была меньше, чем при

третьем типе. II и III типы при большей массе миокарда ЛЖ характеризовались меньшей асимметрией ГЛЖ, но более выраженной гипертрофией передней стенки ПЖ. При распространенной гипертрофии имело место поражение ПЖ. Интересно, что и систолическая функция ЛЖ по показателю ФУСВ при наибольшей распространенности гипертрофии (при III типе) оказалась ниже. Интересно, что преобладание гипертрофии миокарда только в области МЖП (при I типе) увеличивало риск развития любого типа диастолической дисфункции, а распространенная гипертрофия (при III типе) увеличивала риск возникновения ФП, наличия более 3 клинических проявлений, нарушений сократимости, увеличения ЛП. Таким образом, можно предположить, что распространенность гипертрофии миокарда усугубляла тяжесть всех проявлений заболевания.

Можно предположить, что ГОКМП представляла собой концентрическую ГЛЖ в «чистом виде», но для ГНКМП такое предположение не столь очевидно. Дело в том, что ГНКМП зачастую считается примером относительно равномерной ГЛЖ, при которой (как и при вторичных ГЛЖ, особенно в результате АГ) могут иметь место различные варианты ремоделирования. Тем не менее, при ГНКМП выявлено закономерное преобладание концентрической ГЛЖ и концентрического ремоделирования. Интересно, что при АГ такие типы ремоделирования отмечены примерно в 60% случаев [53]. Наиболее неблагоприятными в плане сердечно-сосудистых осложнений при АГ являлись концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ, причем с возрастом их частота увеличивалась [9]. Таким образом, принципиальных отличий от «вторичных» гипертрофий ЛЖ по типам ремоделирования при ГНКМП не выявлено. В то же время, при данном заболевании концентрические типы ремоделирования отмечены чаще, чем при «вторичных» ГЛЖ (75-80% против 20 – 60% при АГ, судя по литературным данным) [26,53]. Следует отметить, что применение к ГНКМП традиционных методов оценки ремоделирования связано с некоторыми трудностями. Возможна локализация гипертрофии МЖП за пределами тех участков, где обычно производится

измерение ее толщины. Это особенно важно для апикальной формы заболевания. В таком случае расчет основных параметров ремоделирования может вообще не выявить патологии. Практический интерес представляет тот факт, что использование при ГНКМП показателя ИОТ привело в нашем исследовании к значительному увеличению числа пациентов с эксцентрической ГЛЖ за счет уменьшения объема групп с концентрическими типами ремоделирования. Можно рекомендовать при ГНКМП применение не только показателя ИОТ, но и более традиционного показателя ОТС с целью оценки типа ремоделирования ЛЖ.

Помимо локализации и распространенности гипертрофии миокарда, интерес представляла оценка выраженности гипертрофии при ГНКМП. Нами была использована шкала Wigle, позволяющая оценить не только локализацию гипертрофии миокарда ЛЖ на различных уровнях, но и ее выраженность (преимущественно для верхней трети МЖП). При ГНКМП толщина миокарда в области верхней трети МЖП оказалась ниже, чем при ГОКМП. Возможно, именно выраженность ГЛЖ в данной области оказывала влияние на развитие градиента обструкции при ГОКМП. Локализация гипертрофии в области базальной части МЖП и задней стенки показала корреляцию с наличием большинства клинических проявлений и снижением ФУСВ, в области папиллярных мышц (ТМЖП2) – с ФК ХСН, увеличением ЛП и снижением ФУСВ. Сумма баллов по шкале Wigle наиболее сильно коррелировала со снижением ФУСВ. При расчете ОР и ОШ данные взаимосвязи были подтверждены. Таким образом, при наличии выраженных клинических проявлений при ГНКМП можно предполагать большую выраженность ГЛЖ в области верхней трети МЖП и, в ряде случаев, ЗСЛЖ. Данные изменения сочетались со снижением ФУСВ.

Изменениям ЛП при ГКМП придавали большое значение [187, 215, 231]. При этом оценка состояния ЛП выполнялась либо по линейным размерам, либо по индексированным показателям [184]. Измерение указанных параметров выполняли различными способами, в том числе с

помощью МРТ и трехмерной ЭхоКГ [343, 360]. Нами использованы более простые методики, основанные на применении двухмерной ЭхоКГ, но позволяющие оценить функцию ЛП. При ГНКМП в сравнении с контролем оказались ожидаемо увеличены линейные и объемные размеры ЛП, включая ПЖО. Функция ЛП была снижена. В то же время, показатель ИОЛП достоверно не отличался от нормы, хотя тенденция к его увеличению при ГНКМП присутствовала. Существенных отличий в ремоделировании ЛП по сравнению с ГОКМП нами не выявлено, хотя такие отличия находили другие авторы [167]. Снижение функции ЛП, по-видимому, является закономерным для ГКМП, есть данные о подобных же изменениях у больных АГ [156, 167, 300, 388]. Обычно в литературе указывается, что ЛП увеличивалось практически у всех больных ГКМП, хотя при использовании индекса объема ЛП доля таких пациентов оказалась в пределах 26% [279, 313]. В исследованной нами группе увеличение поперечного размера ЛП обнаружено в 36% случаев, увеличение ИЛП – в 29%, увеличение ИОЛП – в 19% случаев. Таким образом, можно говорить об умеренной распространенности увеличения ЛП при ГНКМП. Тем не менее, возникновение увеличения ЛП как по индексу объема, так и по показателю ПЖО оказались важными для развития клиники ХСН, а также для появления синкопальных состояний и стенокардии. Последние два клинических проявления, вероятно, не связаны напрямую с увеличением ЛП, но с общей более высокой тяжестью заболевания, маркером которой являлась дилатация ЛП. Это может объясняться описанной в литературе большей выраженностью фиброза миокарда по данным МРТ у больных с увеличением ЛП [342]. Связь увеличения ИОЛП и появления ФП вполне закономерна и ранее отмечалась при ГКМП и других заболеваниях [216, 271]. Увеличению ПЖО при ГКМП также уделяется большое внимание в связи с его взаимосвязью с большей тяжестью заболевания [14, 56]. Нам удалось подтвердить значимость увеличения данного параметра для развития клиники ХСН при ГНКМП, а также его возможную связь с выраженностью

асимметричной гипертрофии миокарда и снижением сократительной функции по параметру ФУСВ. Анализ группы в зависимости от размеров ЛП показал связь увеличения ЛП с большей выраженностью ХСН. При этом не исключена связь с выраженностью ХСН не только максимального поперечного размера ЛП, но и минимального. Значимость минимального размера ЛП для клиники заболевания ранее не оценивалась. Между тем, его увеличение отражает снижение функции ЛП, причем измерение данного параметра не требует сложных расчетов. Таким образом, при оценке состояния ЛП при ГНКМП возможно применение не только сложных методик, но и достаточно простых в использовании параметров, входящих в стандартный протокол ЭхоКГ.

Изменения ЛП при ГНКМП могут носить вторичный характер, в ответ на развитие нарушений диастолической (и, возможно, систолической) функции гипертрофированного ЛЖ. При этом повышение КДДЛЖ приводит к увеличению давления в ЛП и его дилатации. Собственно, в связи с этим увеличение ИОЛП является одним из маркеров диастолической дисфункции ЛЖ.

Изменения ПЖ при ГНКМП относительно мало изучены и считаются редкими [56,125, 392]. Они могут носить вторичный характер, вследствие гипокинезии МЖП. Дилатацию ПЖ можно ожидать при далеко зашедших нарушениях функции левых отделов сердца [90]. Диастолическая дисфункция ЛЖ вызывает перегрузку ЛП, развитие легочной гипертензии, и в итоге – поражение правых отделов сердца [199]. Именно такая последовательность нарушений предполагается при ГНКМП. В то же время, не исключено и первичное поражение ПЖ [30]. Косвенно о нем может свидетельствовать преобладание в исследованной группе не дилатации полости, но гипертрофии передней стенки ПЖ. Увеличение ТПСПЖ выявлено нами у 50% больных ГНКМП. В то же время, функция ПЖ при ГНКМП была ниже, чем в норме, причем преимущественно за счет нарушений сокращения и расслабления его передней стенки. Ранее сходные данные были получены с помощью тканевого доплера у 71% пациентов с ГНКМП [219]. В нашем исследовании снижение

параметра утолщения передней стенки ПЖ выявлено в 75% случаев. При этом показатели изменения размера полости ПЖ при ГНКМП оказались достоверно выше нормы. Таким образом, локальная гипокинезия утолщенной передней стенки компенсировалась, по-видимому, увеличением глобальной сократимости ПЖ. При ГОКМП по сравнению с ГНКМП нарушения расслабления передней стенки ПЖ были менее выражены, несмотря на то, что отличий между формами заболевания по прочим показателям структуры и функции ПЖ не было. У пациентов с гипертрофией ПЖ при ГНКМП оказалась более выражена гипертрофия в области нижней трети МЖП. Возможно, это связано с тем, что данные участки миокарда (общие для ЛЖ и ПЖ) при своей гипертрофии оказывали влияние на ремоделирование передней стенки ПЖ. В то же время, возможно и другое объяснение – гипертрофия ПЖ в данных случаях была отражением более распространенного кардиомиопатического поражения. Косвенно это подтверждается отсутствием связи между выраженными нарушениями утолщения МЖП и параметрами ПЖ, а также большей ТПСПЖ при II –III типах локализации ГЛЖ, связью между показателями структуры и функции нижней трети МЖП и верхушки сердца и параметрами структуры и функции ПЖ. В то же время, для ТЗСЛЖ также обнаружена прямая корреляция с размером полости и толщиной стенки ПЖ.

В большинстве работ, посвященных ГКМП, нарушение сократительной функции при данном заболевании не рассматривали. Обычно ГКМП считали примером нарушения лишь диастолической функции желудочков [14, 228]. Исключение представляет так называемая «финальная» стадия ГКМП (преимущественно ГНКМП) с развитием дилатации полостей и резким снижением фракции выброса ЛЖ [57, 100]. Нарушения сократительной функции и развитие клинически значимой ХСН может иметь место и в случае присоединения фибрилляции предсердий на фоне значительной дилатации ЛП у больных ГКМП [52, 73]. Вместе с тем, последние исследования в области ХСН показывают, что разделение систолической и диастолической дисфункции ЛЖ во многом является условным и оба этих

состояния, по-видимому, сопровождают друг друга [2, 3, 337]. ФВ ЛЖ не является достаточно точным критерием систолической дисфункции, ввиду зависимости данного показателя от методики расчета объемов ЛЖ, его размеров и т.д. [6, 88]. При этом наличие локальных нарушений сократимости также влияет на точность данного показателя [6, 88]. Таким образом, представляет интерес оценка именно сократимости стенок. При ГКМП имело место снижение подвижности гипертрофированных стенок ЛЖ, в особенности МЖП. Снижение сократимости при данном заболевании не является чем-то неожиданным с точки зрения патофизиологии [337]. В то же время, сохранная или повышенная ФВ ЛЖ, рассчитываемая традиционными методами, по-видимому, маскирует нарушения сократимости. Тем не менее, локальные нарушения сократимости при ГКМП и нарушения глобальной систолической функции описаны уже давно, хотя для их оценки применялись показатели, мало используемые в практике (такие как фракции утолщения стенок) [153]. Особое внимание уделяли снижению сократительной функции ЛЖ при ГКМП в ответ на нагрузку, а также использованию тканевого доплера [68, 71, 175]. При этом тканевое доплеровское исследование (оценка показателей «strain» - деформации миокарда) подтверждало нарушения сократимости при ГКМП [21, 68, 71, 175]. В настоящее время появилась возможность применения относительно простых показателей расчета сократительной функции ЛЖ, чья информативность подтверждена на достаточном материале и не требует использования затратных методик. Данные показатели (прежде всего, ФУСВ) включены в официальные рекомендации по ЭхоКГ- исследованию. Применение нами этих методик показало, что при ГКМП имело место снижение сократительной функции ЛЖ более чем у 60% больных. Жалобы при ГКМП связывали в большей степени с «синдромом малого выброса» и диастолической дисфункцией ЛЖ. Однако, даже у пациентов без снижения ФВ ЛЖ, нами выявлена корреляция между ФК ХСН и сократительной дисфункцией ЛЖ. Наличие снижения ФУСВ повышало риск наличия практически всех клинических проявлений

ГНКМП, хотя данные взаимосвязи оказались статистически мало значимыми. Таким образом, сократительная дисфункция при ГНКМП в некоторой степени определяла клинику заболевания, несмотря на отсутствие у пациентов тяжелой ХСН. Как указано выше, при ГНКМП имела место асимметрия гипертрофии миокарда ЛЖ со снижением сократимости МЖП. Вероятно, именно малая подвижность МЖП вносила свой вклад в снижение сократительной функции. В связи с этим возникает вопрос – не является ли гипертрофия задней стенки ЛЖ, которая имеет место не у всех больных ГНКМП, компенсаторной? Для решения данного вопроса необходимы дальнейшие исследования.

При ГНКМП нарушения диастолической функции ЛЖ в обследованной группе имели место у 83% пациентов. При этом преобладал гипертрофический (нарушение релаксации) тип нарушения. У 1/3 обследованных пациентов имел место «псевдонормальный» тип диастолической дисфункции, что затрудняло интерпретацию нарушений диастолической функции. Обнаружена связь диастолической дисфункции с III ФК ХСН и синкопальными состояниями. Выявлена связь типов диастолической дисфункции ЛЖ при ГНКМП с наличием гипертрофии не только ЛЖ, но и ПЖ. При этом для ЛЖ обнаружена зависимость типов ДДФ от коэффициента асимметрии гипертрофии, но не от ее выраженности, а также от меньшего размера полости ЛЖ. Это может отражать связь диастолической дисфункции с развитием ГЛЖ (возможно, и за счет миокардиального фиброза). Диастолическая дисфункция ЛЖ считается одним из наиболее характерных проявлений структурно-функциональных нарушений при ГНКМП, в ряде исследований ее отмечают у 90% больных с выраженными клиническими проявлениями заболевания, а также у бессимптомных пациентов [52, 213, 228]. В то же время даже при выраженной клинической картине такие нарушения могли отсутствовать. Речь идет преимущественно об увеличении продолжительности расслабления миокарда. Такие нарушения объясняются повышенным

диастолическим напряжением мышечных волокон [187]. В этом плане представляет интерес использование в прошлом в качестве показателя локальной диастолической дисфункции РИР, рассчитываемого как соотношение времени сокращения и расслабления стенки по одномерной ЭхоКГ [153]. В своей работе мы применили для оценки диастолической дисфункции более традиционные методики, позволяющие выявить тип диастолической дисфункции, хотя в настоящее время большее значение придают тканевому доплеровскому исследованию [6,71,88]. Нарушения пассивной диастолы при ГКМП объясняются собственно гипертрофией, дезорганизацией кардиомиоцитов и интерстициальным фиброзом [345]. Интересно, что эти же изменения приводят к снижению сократимости кардиомиоцита, что подтверждается выявлением при ГКМП снижения фракции укорочения средних волокон. При ГКМП в 94% случаев обнаружена совокупность нарушений сократимости по показателю ФУСВ и диастолической дисфункции ЛЖ. При выраженной гипертрофии миокарда, характерной как для ГОКМП, так и для ГНКМП, можно было бы ожидать преобладания наиболее тяжелых вариантов диастолической дисфункции. Известно, что даже у здоровых носителей ГКМП-генотипа и родственников больных ГКМП с помощью тканевого доплеровского исследования выявлялись минимальные нарушения диастолической функции [258], у 14% детей с ГКМП обнаруживалось замедление расслабления ЛЖ [207]. Известно исследование, где у 42% детей с ГКМП был обнаружен рестриктивный тип диастолической дисфункции, который ассоциировался с плохим прогнозом [295]. В исследованиях диастолической функции ЛЖ при ГКМП обычно отсутствует разделение заболевания на формы. Интересно преобладание преимущественно первого, гипертрофического (или гипертонического) типа трансмитрального потока с признаками замедления релаксации. Такой тип нарушения расслабления характерен именно для концентрической гипертрофии миокарда как при ГКМП, так и при вторичных гипертрофиях ЛЖ [50]. Псевдонормальный тип трансмитрального потока в настоящее

время расценивается как вариант с затрудненной интерпретацией, поскольку он может маскировать как нормальное состояние диастолической функции, так и замедление расслабления [88]. Такой тип нарушений требует применения дополнительных проб (проба Вальсальвы) либо тканевого доплеровского исследования. Между тем в нашем исследовании установлены большие размеры полости ЛЖ (по ИКДРЛЖ) при псевдонормальном типе в сравнении с пациентами без признаков нарушений расслабления. Это может свидетельствовать о том, что в данной группе «псевдонормальный» тип все же отражал наличие более выраженных нарушений структуры ЛЖ.

Различные дифференциально-диагностические признаки для ГКМП и «вторичных» гипертрофий миокарда, в особенности при АГ, предлагались и ранее [68]. Анамнестические данные (гипертензивный анамнез) не всегда могут оказать помощь в диагностике. В ряде случаев ГКМП (до 23%, по некоторым данным) отмечено возникновение у больных АГ [139, 160, 168, 170]. В нашем исследовании возникновение АГ имело место у 17% пациентов. Возраст пациента также не может служить дифференциально-диагностическим признаком ввиду «омоложения» АГ, с одной стороны, и относительно неплохой выживаемости при ГКМП – с другой. Указывается также на возможность раннего развития ГЛЖ при симптоматических АГ [14]. Тем не менее, в нашем исследовании возраст больных ГНКМП оказался все-таки ниже, чем при «вторичных» ГЛЖ. С учетом того, что отбор группы сравнения шел на основе выраженности гипертрофии миокарда, можно думать, что выраженная ГЛЖ при АГ и ИБС все же развивалась позже, чем при ГНКМП.

Клинические проявления ГНКМП в исследованной группе несколько отличались от таковых при АГ и ИБС – в частности, при ГНКМП отмечена меньшая тяжесть ХСН, большая частота «аритмических» жалоб и кардиалгий и меньшая частота стенокардии. На невысокие значения ФК ХСН у больных ГНКМП мы обращали внимание выше. Изменения ЭКГ, столь характерные

для ГКМП (в частности, глубокие отрицательные зубцы Т и появление патологических зубцов Q), могут встречаться и при АГ. Впрочем, сходные с ГКМП изменения ЭКГ характерны лишь для больных с длительным гипертензивным анамнезом и присоединившейся ИБС. Кроме того, нарушения реполяризации при ГКМП обнаруживают во всех грудных отведениях [57, 100]. Согласно Европейским рекомендациям по ГКМП 2014 года, за АГ свидетельствуют нормальная ЭКГ либо присутствие только вольтажных критериев ГЛЖ [213]. Следует заметить, что это вызывает некоторые сомнения, поскольку при выраженной гипертрофии ЛЖ на фоне подтвержденной АГ традиционно описывали нарушения реполяризации [243]. В нашем исследовании группу сравнения составляли не только больные с АГ, но и с ИБС. Тем не менее, нарушения реполяризации все равно преобладали при ГКМП. Таким образом, эти изменения ЭКГ могут считаться достаточно значимыми для дифференциальной диагностики. В то же время, и традиционные вольтажные критерии ГЛЖ при ГКМП в исследованной группе отмечены также достоверно чаще. В итоге можно подчеркнуть, что при ГКМП у пациентов не было «нормальной» ЭКГ. Не обнаружено достоверных различий в обнаружении патологических зубцов Q. Впрочем, это связано с использованием в качестве группы сравнения пациентов с ИБС. Тем не менее, при ГКМП имеет значение не столько обнаружение увеличенных по амплитуде зубцов Q, сколько их внешний вид – они обычно глубокие, но узкие, что позволяет характеризовать их не как «патологические», но как «атипичные».

Поражение ПЖ описано и при АГ, причем в достаточно большом числе случаев [156]. Действительно, в исследованной нами выборке различий в параметрах ПЖ между группами не было. С другой стороны, при ГКМП нами обнаружено преобладание вольтажных признаков гипертрофии как ЛЖ, так и ПЖ. Выраженная гипертрофия миокарда (особенно в области МЖП) должна всегда настораживать врача и требовать дифференциальной диагностики ГКМП. Однако, при «вторичных» гипертрофиях встречаются

случаи утолщения МЖП выше 1,5 см, в частности, в исследованной группе – у 38%. Гораздо больший интерес представляет соотношение локализации гипертрофии. При ГНКМП нами отмечено ожидаемое преобладание гипертрофии МЖП, а при АГ и ИБС – ЗСЛЖ. Данные отличия подтверждены сопоставлением распределения локализации ГЛЖ в сравниваемых группах. В связи с этим следует обратить внимание на более характерное для ГНКМП снижение подвижности МЖП. Для «вторичных» гипертрофий в нашем исследовании оказалось более характерным снижение подвижности задней стенки ЛЖ. Интересен выявленный нами факт большей ММЛЖ у пациентов с АГ и ИБС в сравнении с ГНКМП. Не исключено, что это объясняется меньшими размерами полости ЛЖ при ГНКМП и связано с особенностями расчета указанного показателя. Попарное сравнение групп позволило предположить наличие некоторых возможных предикторов дифференциальной диагностики. Однако ввиду сложности взаимосвязей между различными проявлениями исследуемых заболеваний, для более адекватной дифференциальной диагностики требуются такие методики, как построение дифференциально-диагностических моделей. Подобные модели предлагались и ранее [27]. В частности, была создана функция, относящая пациента к одной из трех групп: группа 1 – ГКМП, группа 2 - ИБС и АГ, группа 3 - спортсмены. Результатом дискриминантного анализа явилось выделение основных предикторов дифференциальной диагностики групп, вошедших в окончательную функцию. Были построены две функции, значения которых определяли координату точки на номограмме, отображающей распределение групп в условном пространстве. Отличием от предложенной нами модели являлись другой способ расчета, иной набор предикторов, а также сложность для практического применения [27].

Предложены и другие модели дифференциальной диагностики ГКМП и гипертонического сердца. Одна из таких методик предполагала применение теста с динамической физической нагрузкой [68]. Данная модель позиционировалась как более простая, чем упомянутая выше, но главный ее

недостаток – необходимость проведения нагрузочной пробы. Это создает организационные трудности и увеличивает затраты на диагностику.

Из клинических проявлений в число значимых предикторов для исследованной группы вошли проявления ХСН. ФК ХСН как предикторы позволяли дифференцировать группу больных ГНКМП (с примерно равным числом пациентов с I и II ФК ХСН) от больных ИБС и ГБ (преобладание II и III ФК ХСН). В число значимых предикторов дифференциальной диагностики из ЭКГ-признаков вошло наличие депрессии ST и амплитудные признаки ГПЖ. Это объясняется приведенным выше присутствием при ГКМП «ложных» ЭКГ-признаков ГПЖ. Из структурно-функциональных параметров в число предикторов ожидаемо вошла ЭМЖП, достоверно более низкая при ГНКМП. В то же время, значимыми предикторами дифференциальной диагностики оказались также ТПСЖ, КСО ЛЖ и МО. КСО при ГНКМП был ниже, чем при «вторичных» гипертрофиях миокарда. Это связано с меньшим размером полости ЛЖ при ГНКМП. Интересно, что для толщины стенки ПЖ достоверных отличий между группами не было.

Итак, с целью диагностики ГНКМП целесообразно применять систему оценки на основе дискриминантного анализа, с использованием сочетания выделенных значимых предикторов. В отличие от других подобных моделей, предложенная методика не требовала проведения нагрузочных проб и сложных расчетов. Кроме того, она учитывала не только инструментальные, но и клинические проявления заболевания.

Полиморфизмы генов RAS не рассматриваются в числе ведущих причин ГКМП. Тем не менее, данные мутации при ГКМП изучались в последние годы [17, 18, 54, 58]. По литературным данным, D-аллель гена АПФ при ГКМП выявляли в 80-90% случаев, причем генотип D/D – почти в 50% случаев [54]. Наши данные близки к литературным, хотя генотип D/D отмечен несколько реже. Известно наличие связи D-аллеля гена АПФ с размерами полости ЛЖ и массой миокарда при ГКМП [54]. В то же время, представляют интерес данные о возможной связи I-аллеля гена АПФ при ГКМП с увеличенной массой

миокарда и толщиной стенок ЛЖ, что противоречит общепринятому мнению об отрицательной роли преимущественно D-аллеля гена АПФ [54]. Интересно, что для ГКМП в нашем исследовании в большей степени был характерен аллель I/D, широко распространенный в нормальной популяции, а для АГ и ИБС – аллель D/D, связанный именно с наличием АГ и ИБС. Наше исследование показало возможную отрицательную роль D-аллеля гена АПФ, в частности, его взаимосвязь с диастолической дисфункцией и прогрессированием ГКМП. Для полиморфизма T174M гена АГТ получены противоположные данные – его наличие показало отрицательную корреляцию с увеличением ПЖО и наличием ДДФ ЛЖ. Также и выявление I – аллеля гена АПФ отрицательно коррелировало с присутствием признаков диастолической дисфункции ЛЖ при ГКМП. Таким образом, не исключена связь полиморфизмов генов АГТ и АПФ при ГКМП с некоторыми из структурно-функциональных показателей, а также с прогрессированием заболевания. Поскольку существуют указания на более высокую активность АПФ у пациентов с D-аллелем гена АПФ, а также на большую эффективность блокаторов РАС при наличии некоторых полиморфизмов генов РАС, в дальнейшем полученные результаты могут иметь практическое приложение в плане персонализации терапии как при ГКМП, так при АГ и ИБС [18, 58]. Тем не менее, в отношении исследованной нами группы пациентов с ГКМП малый объем выборки заставляет воздержаться от выводов об истинной взаимосвязи полиморфизмов генов РАС и клинико-инструментальных проявлений заболевания.

Неожиданным, на первый взгляд, представляется отсутствие мутации гена бета-миозина в исследованной группе. Однако, есть данные о малой распространенности мутаций генов тяжелых цепей бета-миозина в российской популяции, кроме того, нами оценивалась лишь одна из возможных мутаций, а не их комплекс. Для обнаружения мутаций гена тяжелых цепей бета-миозина необходимо проводить исследование нескольких мутаций одновременно, либо секвенировать геном.

Неврологические нарушения при ГКМП относительно мало изучены. Ранее опубликованное исследование О.С. Михеевой было посвящено неврологическим проявлениям ГКМП, но разделение форм ГКМП по градиенту давления в выносящем тракте ЛЖ основывалось на устаревших критериях [81]. При исследовании пересмотренной на основании новых критериев градиента обструкции группы больных ГНКМП нам удалось в целом подтвердить полученные ранее результаты. Среди полученных новых данных оказалось отсутствие четкой связи инфарктов мозга с более старшим возрастом пациентов. Действительно, есть указания на преобладание преходящих ОНМК среди пожилых пациентов с ГКМП ввиду наличия атеросклероза церебральных артерий и снижения кровотока на фоне пароксизмов фибрилляции предсердий. В то же время, связь инсультов (то есть тромбоэмболических осложнений) с возрастом пациентов не столь очевидна, хотя и возможна [14]. Нами подтверждена связь астеновегетативного синдрома с выраженностью ХСН при ГНКМП. Вся неврологическая симптоматика в целом в исследованной группе возникала в зависимости от возраста (в большей степени после 40 лет), что может отражать связь указанных проявлений с давностью заболевания. Неврологические проявления, независимо от их вида, коррелировали как с большей массой миокарда, так и с увеличением ЛП и снижением ФУСВ. Таким образом, более выраженные структурно-функциональные нарушения при ГНКМП соответствовали большей выраженности и неврологических проявлений, как и прочей симптоматики.

Итак, подводя итог первого этапа исследования – одномоментного описательного исследования по типу «поперечного среза» - можно сделать следующее заключение:

ГНКМП характеризовалась полиморфизмом клинических проявлений, среди которых преобладали жалобы, связанные с НРС, умеренно выраженные проявления ХСН и боли в груди (как кардиалгии, так и стенокардия). При этом проявления ХСН не были ведущими, а бессимптомные пациенты отмечены

лишь в 6% случаев. Большая выраженность жалоб определялась большей выраженностью структурно-функциональных нарушений, данная зависимость была характерна для всех ведущих клинических проявлений, в том числе и для кардиалгий. Изменения ЭКГ присутствовали у всех больных ГНКМП, но преобладания амплитудных ЭКГ-признаков ГЛЖ не было. Большое значение для ЭКГ-скрининга ГНКМП могли иметь не только амплитудные ЭКГ-признаки гипертрофии желудочков, но и нарушения реполяризации. Объективно выявленные (при СМ ЭКГ) аритмии имели место более чем у 90% пациентов, однако тяжелые НРС оказались нечастыми. В то же время, при наличии соответствующих жалоб (перебои в работе сердца, сердцебиения) можно было ожидать объективного наличия преимущественно желудочковых ЭС. Субстратом НРС служили выраженные структурно-функциональные нарушения как со стороны ЛЖ, так и ЛП и ПЖ. Изменения ВСП при ГНКМП носили разнонаправленный характер, хотя НРС показали взаимосвязь преимущественно с симпатической активностью. В то же время, у 60% пациентов показатели ВСП оказались снижены ниже «точек разделения», что могло сочетаться с более тяжелым течением заболевания. Переносимость ВЭМ при ГНКМП оказалась ниже, чем в норме, мощность выполненной нагрузки определялась выраженностью изменений структуры и функции не только ЛЖ, но и ЛП. Показана связь мощности ВЭМ с сохранной симпатической активностью. При оценке изменений ЛЖ у больных ГНКМП отмечено преобладание гипертрофии МЖП с выраженной асимметрией, равномерная ГЛЖ отмечена лишь в 22% случаев. В то же время, именно равномерная ГЛЖ отличалась большей выраженностью как гипертрофии миокарда, так и клинических проявлений. Формально больные ГНКМП преимущественно принадлежали к концентрическому типу ГЛЖ, хотя имели место и другие варианты ремоделирования ЛЖ, причем их частота зависела от методики оценки. При ГНКМП увеличение ЛП имело место у значительного, но не преобладающего числа пациентов (36%), такие изменения показали связь с выраженностью клинических проявлений. Гипертрофия передней стенки ПЖ в

исследованной группе обнаружена у 50% больных, на фоне большей распространенности гипертрофии миокарда в целом. При ГНКМП на фоне сохранной ФВ ЛЖ обнаружено снижение сократимости стенок ЛЖ и снижение ФУСВ. Такие нарушения могли иметь клиническое значение. Диастолическая дисфункция ЛЖ присутствовала одновременно с нарушениями систолической функции. Критериями дифференциально-диагностического подхода при ГНКМП в сравнении со «вторичными» гипертрофиями миокарда являлись клинические показатели (меньшая выраженность ХСН), данные ЭКГ (наличие признаков ГПЖ и нарушений реполяризации), меньшие размеры полости ЛЖ и нарушения подвижности МЖП.

Работ, посвященных длительному наблюдению пациентов при ГНКМП относительно немного, в большинстве исследований диспансерные группы включали все формы заболевания [12, 23, 136, 272, 318]. Исследований с наблюдением >20 лет также немного [288, 289]. Представляет интерес оценка числа пациентов со стабильным и прогрессирующим течением ГНКМП. Обычно указывается, что стабильное течение заболевания имело место в 25 – 70% случаев ГКМП, в том числе и при ГНКМП [12, 112, 131]. В исследованной нами группе прогрессирование клинических проявлений имело место в 47,4% случаев, следовательно, клинически стабильными оставались 52,6% пациентов. В целом это соответствует литературным данным, разброс числа пациентов с различными вариантами течения заболевания в литературе отражал особенности отбора и длительность наблюдения, а также различия использования термина «прогрессирование» – с точки зрения клинических либо структурно-функциональных нарушений. В наблюдавшейся нами группе число пациентов с прогрессированием заболевания нарастало по мере продолжения наблюдения, фактически, зависело от длительности заболевания. Интересно, что группа со стабильным течением оказалась неоднородной – в нее вошли как первично бессимптомные пациенты, так и больные с минимальным количеством жалоб. Предложены различные варианты прогрессирования ГКМП [52, 56,

100]. Нами проанализировано возникновение данных вариантов при ГНКМП. При этом выделен вариант увеличения числа (или появления) «аритмических» жалоб, не связанных с ФП, а также появление кардиалгий в динамике. Интересно, что усугубление «аритмических» жалоб по частоте уступило лишь прогрессированию ХСН. В то же время, смешанный вариант прогрессирования имел место у 37% пациентов, а прочие варианты – в 6-17% случаев. У 17,4% пациентов в динамике появились кардиалгии. Таким образом, помимо общепринятых вариантов прогрессирования заболевания могут существовать и такие их виды, как появление «аритмических» жалоб и кардиалгий. Для клинического прогрессирования выявлены некоторые особенности: большая длительность заболевания, исходно большее число жалоб, меньший минутный объем, меньшая экскурсия МЖП и большая выраженность легочной гипертензии. Их отличала также меньшая ЧСС на момент осмотра, большая выраженность ГЛЖ, большие размеры ПЖ и меньшая сократимость ЛЖ по показателю ФУСВ. Таким образом, пациенты с клиническим прогрессированием ГНКМП исходно отличались более выраженными структурно-функциональными нарушениями. Для прогрессирования ХСН нами выявлено значение исходно большего стажа заболевания, большей исходной выраженности ХСН, большего числа исходных жалоб. Таким образом, клиническое прогрессирование при ГНКМП можно было ожидать у пациентов с исходно большей клинической и структурно-функциональной выраженностью заболевания.

Структурно-функциональная динамика при ГНКМП не была абсолютно параллельной развитию клиники. Нами обнаружено, что у 16 пациентов усугубление структурно-функциональных проявлений имело место без отрицательной клинической динамики. Таким образом, группа больных с прогрессированием увеличилась до 62 (64%) пациентов. Это заставляет нас считать ГНКМП заболеванием с достаточно серьезным прогнозом, с неуклонным прогрессированием в течении времени. Наиболее часто динамика структурно-функциональных параметров при ГНКМП

проявлялась снижением подвижности стенок, увеличением ЛП, усугублением диастолической дисфункции. Это сходно с динамикой, выявленной другими исследователями [56, 112]. Однако нами не обнаружено утолщение стенок в динамике, хотя такие данные приводят другие авторы [131, 237]. Тем не менее, следует отметить, что увеличение толщины стенок описывали либо у детей [131], либо на фоне Д-ГКМП [237]. Увеличение в динамике ИММЛЖ у 23% исследованных нами больных можно объяснить сопутствующим увеличением полости ЛЖ. В конечном итоге, группа пациентов с прогрессированием заболевания оказалась также неоднородной, даже без учета вариантов динамики клиники и ЭхоКГ – в нее вошли как пациенты с изолированной динамикой ЭхоКГ, так и с клиническим прогрессированием, особым видом прогрессирования следует считать развитие Д-ГКМП у 5 пациентов. Смертность в исследованной группе, тем не менее, оказалась невысокой.

Интересно, что структурно-функциональными предикторами прогрессирования заболевания оказались концентрическая ГЛЖ, а также преимущественная локализация гипертрофии миокарда в области МЖП, а не распространенная ГЛЖ III типа. Также предикторами неблагоприятного течения заболевания являлись более тяжелые типы диастолической дисфункции, исходное снижение ФУСВ (которые, в свою очередь были более характерны для более распространенной и тяжелой ГЛЖ). Это показывает сложность взаимосвязей между прогрессированием заболевания и исходным состоянием пациентов, что требует применения специальных статистических методик для выделения предикторов прогрессирования. Связь отдельных видов клинической динамики и динамики ЭхоКГ оказалась малодостоверной. Помимо структурно-функциональных предикторов прогрессирования нами проанализирована взаимосвязь течения заболевания с параметрами ВСР. При этом удалось показать важность использования значений «точки разделения» основных параметров ВСР [88]. При снижении

параметров ВСП ниже указанных точек нами отмечено увеличение числа случаев прогрессирования ХСН и структурно-функциональных нарушений.

Тем не менее, какие-либо общие предикторы прогрессирования ГНКМП при проведении обычного статистического анализа выявить не удалось. Единственным исключением оказалась длительность заболевания. Ее связь со всеми видами и вариантами прогрессирования подтвердил расчет ОР и ОШ. Нам не удалось выявить четкой связи возраста больных с характером течения заболевания, отмеченной другими исследователями [52, 100]. Это может объясняться особенностями исследованной группы. Например, в работах С.М. Комиссаровой наблюдение проводили за смешанной группой пациентов, включавших и больных с ГОКМП [56, 57, 59]. Возраст больных вошел в предложенную данным автором диагностическую модель, но достоверных различий между группами с различным характером течения ГКМП по возрасту не было, хотя при любом прогрессировании пациенты оказались несколько старше. Следует учесть включение пациентов в наблюдение на различных этапах заболевания, что также может нивелировать роль возраста пациентов, выдвигая в число важных факторов длительность заболевания с момента выявления или длительность наблюдения. Тем не менее, возраст может иметь большее значение в развитии симптоматики при ГНКМП, чем при ГОКМП, когда ВСС более характерна для молодых больных [52, 100].

По результатам построения математической модели нам удалось выделить критерии дифференцированного подхода или предикторы прогрессирования: клинические данные (аритмические жалобы, ФП), данные ЭКГ (нарушения реполяризации, ЭКГ - признак $SV1(V2) \leq 2$ мм, ЧСС) наряду с данными ЭхоКГ (уменьшение МО, снижение экскурсии передней стенки ПЖ, увеличение ИЛП). Интересно, что в число предикторов прогрессирования вошли не только показатели, отражающие состояние ЛП и ЛЖ, общепризнанные в качестве предикторов прогрессирования ГКМП [56, 136, 216, 279], но и параметры, относящиеся к состоянию ПЖ. Это

подтверждает роль выраженной и распространенной гипертрофии миокарда в развитии прогрессирования заболевания. Низкий МО как предиктор прогрессирования мог отражать роль снижения сердечного выброса в усугублении клинических проявлений заболевания, а также нарастание структурно-функциональных нарушений.

Прогрессирование ХСН при ГНКМП было связано с наличием исходно более выраженной гипертрофии ЛЖ, большими размерами полостей ЛП и ПЖ и с меньшей подвижностью МЖП. Выраженная ГЛЖ в сочетании с увеличением полостей ЛП и ПЖ, а также низкая подвижность МЖП способствовали развитию нарушений как диастолической, так и систолической функции и, как следствие, усугублению ХСН [56, 159]. Прогрессирование ХСН не было связано с нарастанием гипертрофии миокарда в динамике. Следует отметить, что изменениям ЛП при длительном наблюдении больных ГНКМП уделяли мало внимания. Между тем, большой размер ЛП являлся предиктором прогрессирования заболевания. Развитие так называемой «конечной стадии ГНКМП» с дилатацией полостей выявлено нами у 5% больных. Подобная динамика описана в зависимости от выборки у 0,5-20% пациентов [178, 209]. Интересно, что у пациентов с дилатационной стадией ГНКМП сохранялась выраженная гипертрофия миокарда, литературные данные об этом противоречивы [237].

Можно предполагать следующий порядок развития структурно-функциональных нарушений при ГНКМП: первоначально у пациента присутствует ГЛЖ с асимметрией и гипокинезией МЖП, с диастолической дисфункцией. С течением времени нарастает увеличение ЛП (что может быть ответом на усугубление диастолической дисфункции), в дальнейшем могут нарастать нарушения сократимости ЛЖ (при сохранной ФВ). Итогом заболевания у ряда пациентов может стать дилатация полости ЛЖ и падение ФВ. У большинства больных исход наступает в силу других причин (нарушения ритма сердца и ВСС, ХСН при сохранной ФВ).

Медикаментозное лечение при ГКМП в целом и при ГНКМП в частности остается симптоматическим. Данные о влиянии различных групп препаратов на прогноз и клинические проявления заболевания противоречивы [52, 100]. Рандомизированных исследований терапии при ГНКМП практически нет. Нами оценивался эффект терапевтического вмешательства (до - после) без проведения рандомизации. При этом под вмешательством понимали назначение любого медикаментозного препарата. Согласно современным клиническим рекомендациям [228], бессимптомным пациентам необходима стратификация риска внезапной смерти (ВСС) и коррекция обычных кардиологических факторов риска. Наличие стенокардии или одышки – показание для назначения ББ или в случае их непереносимости – верапамила. В исследованной группе лечение назначали исходя из перечисленных положений. Достоверного уменьшения ФК ХСН на фоне лечения не отмечено, но и его прироста не было. У не лечившихся пациентов среднее число жалоб достоверно увеличилось. В литературе есть наблюдения уменьшения частоты и выраженности кардиалгий, одышки при лечении ГКМП бета –блокаторами, в то же время, в ряде случаев ББ давали в начале лечения усугубление симптоматики [169]. Больные ГКМП зачастую не могли достигнуть достаточных доз ББ ввиду снижения АД и ухудшения самочувствия при увеличении дозы препарата [59].

Нам не удалось выявить достоверной динамики структурно-функциональных показателей на фоне медикаментозной терапии при ГНКМП. В литературе отсутствуют данные об уменьшении выраженности гипертрофии ЛЖ при ГКМП у человека в результате медикаментозного воздействия [228], за исключением исследований с назначением сартанов [5, 117, 359]. Интересно, что положительное влияние ББ на диастолическую функцию при ГКМП сомнительно [100, 228].

Подводя итоги второго этапа исследования – описательного исследования по типу проспективного наблюдения без группы сравнения – можно выделить следующие критерии дифференцированного подхода к пациентам с

прогрессированием заболевания: указанные пациенты исходно отличались большим числом клинических проявлений (включая наличие более тяжелой ХСН, аритмических жалоб и ФП, стенокардии), большей длительностью заболевания, наличием ЭКГ-признаков ГПЖ, измененной ЧСС, меньшими значениями МО и большими – ИММЛЖ, ИОЛП, ИЛП, снижением временных показателей ВСР. Группа прогрессирующих больных отличалась разнообразием – у части больных имела место только отрицательная динамика ЭхоКГ, но в большинстве случаев прогрессирование проявляло себя клинически. Назначение ББ при любом прогрессировании стабилизировало развитие клинических проявлений. В то же время, при стабильном течении заболевания в большинстве случаев имела место умеренно выраженная клиническая симптоматика. Данные пациенты могут подвергаться симптоматическому лечению, с использованием тех же бета-блокаторов. В то же время у пациентов с развитием Д-ГКМП или выраженной симптоматикой ХСН можно рекомендовать более интенсивную медикаментозную терапию согласно уже существующим клиническим рекомендациям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ГНКМП представляет собой наследственно-обусловленное заболевание миокарда со сложной разнообразной клинической картиной и неоднозначными диагностическими признаками. Указанное заболевание отличается нерезко выраженными проявлениями ХСН при обилии других клинических проявлений. При этом заболевание является прогрессирующим почти в 64% случаев. Однако прогрессирование может происходить на фоне стабильной клиники за счет отрицательной динамики структурно-функциональных показателей. Чем дольше длится заболевание, тем выше вероятность его прогрессирования. В нашем исследовании установлено, что ГНКМП характеризовалась различными вариантами ремоделирования ЛЖ, с преобладанием концентрической гипертрофии ЛЖ в сочетании с асимметричной гипертрофией МЖП. При этом гипертрофический процесс часто захватывал и ПЖ. Увеличение ЛП весьма характерно при ГНКМП и могло являться результатом диастолической дисфункции ЛЖ. В то же время, при данном заболевании имели место и нарушения сократимости стенок, также вносящие свой вклад в клиническую картину. Однако ФВ ЛЖ практически не снижалась. Можно предполагать, что изначально существующая гипертрофия миокарда со сниженной сократимостью МЖП и диастолической дисфункцией приводила в дальнейшем к прогрессированию не только диастолической дисфункции (маркером чего являлось увеличение ЛП), но и усугублению нарушений сократимости. Назначение медикаментозного лечения (преимущественно ББ) при ГНКМП оправдано у пациентов с наиболее выраженной клинической картиной, поскольку может замедлить клиническое прогрессирование заболевания. В то же время, их использование оправдано и в качестве симптоматического лечения при наличии жалоб у пациентов со стабильным течением заболевания. Генетические исследования – анализ полиморфизмов генов RAS – могут оказаться полезными при ГНКМП ввиду возможной связи

наличия данных полиморфизмов с клиническими и структурными проявлениями заболевания.

Сложная задача дифференциальной диагностики ГНКМП может быть решена путем учета ряда клинических проявлений (таких как выраженность ХСН), ЭКГ и ЭхоКГ-признаков (таких как размеры полости ЛЖ и подвижность МЖП). С практической точки зрения нами предложена следующая схема действий врача при ГНКМП (рисунок 27): оценка наличия заболевания по данным ЭКГ, затем эхокардиографическое исследование с применением дифференциально-диагностических критериев. В случае выявления ГНКМП целесообразно оценить риск прогрессирования и при его наличии назначить медикаментозное лечение.

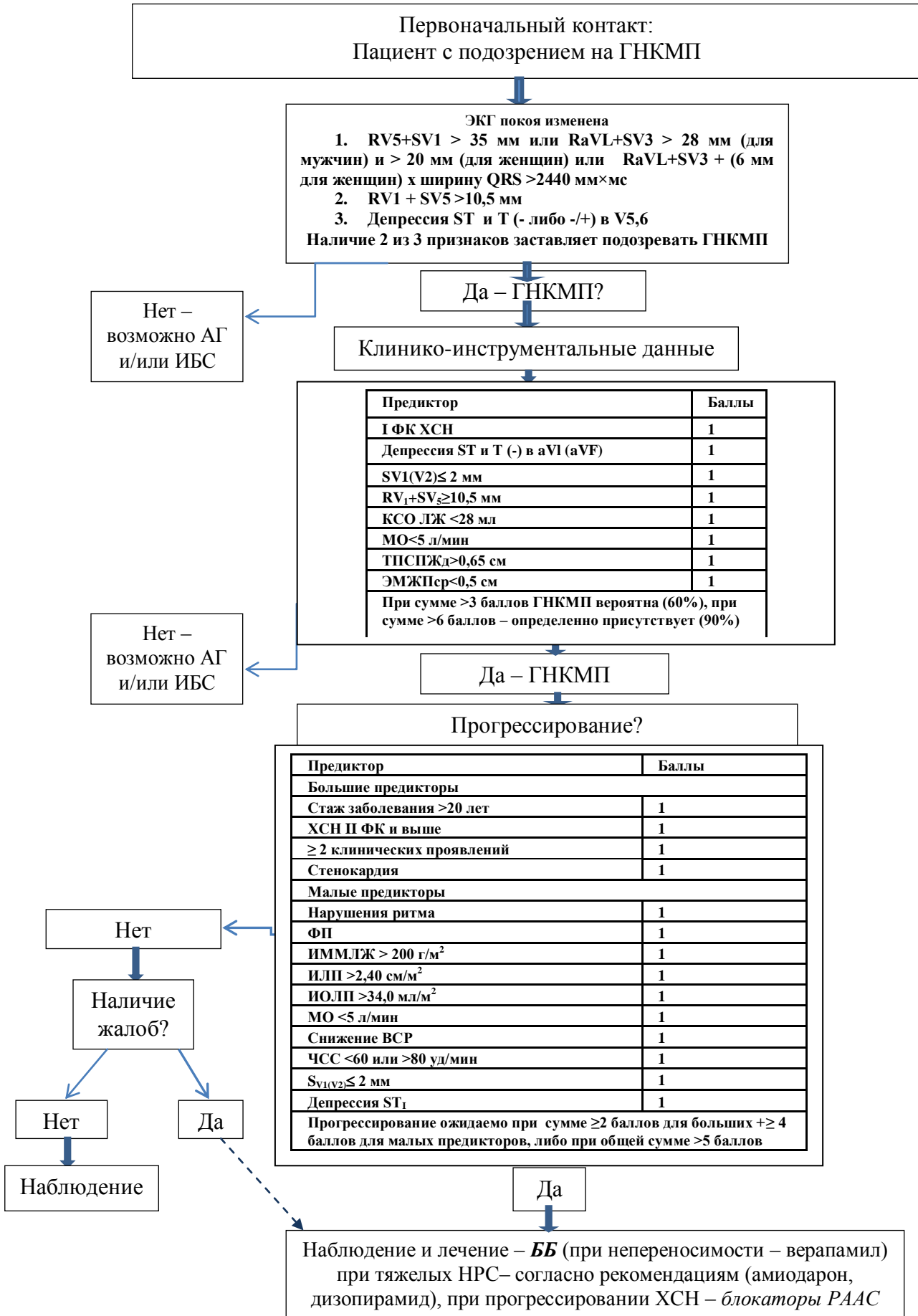


Рисунок 27. Тактика врача при ГНКМП

ВЫВОДЫ

1. В изученной когорте пациентов с ГНКМП в 60% случаев гипертрофия миокарда была локализована в области МЖП, в 18% случаев захватывала также область верхушки ЛЖ, в 22% – МЖП, ЗСЛЖ и верхушку ЛЖ. У 80% больных ГНКМП имела место концентрическая ГЛЖ с асимметрией МЖП. Гипертрофия миокарда ПЖ установлена у 50% больных. Увеличение ЛП и его сферическое ремоделирование со снижением функции обнаружено у 36% больных ГНКМП.

2. При длительном наблюдении выделены два основных варианта течения ГНКМП: с прогрессированием (64%) и со стабильным течением (36%). Прогрессирование встречалось чаще у пациентов с длительным течением заболевания.

3. Критерии прогрессирования ГНКМП: длительность заболевания >20 лет, исходная ХСН II ФК и выше, ≥ 2 клинических проявлений заболевания, ИММЛЖ >200 г/м², ИОЛП >34,0 мл/м², МО <5 л/мин, снижение показателей ВСР. Применение медикаментозной терапии (преимущественно β -блокаторов) у пациентов ГНКМП стабилизировало течение ХСН.

4. При ГНКМП в 64% случаев имело место снижение сократительной функции ЛЖ, рассчитанное по показателю фракции укорочения средних волокон. Указанные изменения не сопровождались снижением ФВ ЛЖ. У 83% пациентов выявлены нарушения диастолической функции ЛЖ, преимущественно по типу замедления расслабления. Выраженность диастолической дисфункции при ГНКМП показала взаимосвязь с асимметрией гипертрофии миокарда ЛЖ.

5. У 60% больных ГНКМП имело место снижение основных показателей ВСР, что сопровождалось большей выраженностью клинических проявлений и структурно-функциональных нарушений. Нарушения ритма при ГНКМП возникали на фоне снижения ВСР и повышения симпатической активности.

6. Переносимость динамической нагрузки при ГНКМП оказалась ниже, чем в группе контроля. Нарушения систолической функции и увеличение ЛП снижали переносимость динамической нагрузки. Большая мощность выполненной динамической нагрузки отмечена на фоне сохранения ВСП в области очень низких и низких частот (корреляция между мощностью нагрузки и VLF $r = 0,394$, $p < 0,05$; между мощностью нагрузки и LF $r = 0,397$, $p < 0,05$).

7. Структурно-функциональные изменения сердца при ГНКМП отличались от таковых при АГ и ИБС по наличию следующих признаков: преобладание ХСН I ФК, наличие депрессии ST в отведениях aV1 или aVF и ЭКГ-признаков гипертрофии ПЖ ($RV1+SV5 \geq 10,5$ мм), конечно-систолический объем полости ЛЖ < 28 мл, МО < 5 л/мин, ТПСЖ $> 0,65$ см и ЭМЖП $< 0,5$ см.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для отличия структурно-функциональных изменений сердца при ГНКМП от таковых при АГ и ИБС необходимо использовать следующие критерии: ХСН I ФК, наличие депрессии ST и отрицательных зубцов T в отведениях aV1 или aVF, наличие амплитудных ЭКГ-признаков гипертрофии ПЖ ($RV1+SV5 \geq 10,5$ мм), конечно- систолический объем полости ЛЖ < 28 мл, толщина передней стенки ПЖ $> 0,65$ см и экскурсия МЖП $< 0,5$ см.

2. Критерии прогрессирования заболевания при ГНКМП: длительность заболевания ≥ 20 лет, исходная ХСН II ФК и выше, ≥ 2 клинических проявлений заболевания, ИММЛЖ > 200 г/м², ИОЛП $> 34,0$ мл/м², МО < 5 л/мин, снижение показателей ВСР, наличие на ЭКГ реполяризационных нарушений и амплитудных признаков гипертрофии ПЖ.

3. При ГНКМП целесообразно оценивать следующие параметры ВСР: SDNNi, rMSSD, pNN50, SDNN. Снижение указанных показателей ВСР является предиктором прогрессирования ГНКМП и свидетельством большей тяжести течения заболевания.

4. Назначение медикаментозной терапии (β -блокаторов, при их непереносимости – верапамила) больным ГНКМП способствовало стабилизации клинического состояния и оправдано у пациентов с наличием риска прогрессирования, а также при стабильном течении болезни с клиническими проявлениями.

Список сокращений

- АВБ – атрио-вентрикулярная блокада
- АГТ - ангиотензиноген
- АК – аортальный клапан
- Ао – аорта
- ББ – бета-блокаторы
- ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса
- ПБПНПГ – полная блокада правой ножки пучка Гиса
- ВИР – время изоволюмического расслабления
- ВСР – вариабельность сердечного ритма
- ВСС – внезапная сердечная смерть
- ВТГ ЛЖ – градиент давления в выносящем тракте ЛЖ
- ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ГНКМП – гипертрофическая необструктивная кардиомиопатия
- ГОКМП – гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия
- ГПЖ – гипертрофия правого желудочка
- Градиент Ао – градиент давления на аорте (постоянно-волновое исследование)
- Градиент МК – градиент давления на митральном клапане (постоянно-волновое исследование)
- Градиент ТК – градиент давления на трикуспидальном клапане (постоянно-волновое исследование)
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДДФ – диастолическая дисфункция
- ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров
- ЖТ – желудочковая тахикардия
- ЖЭС – желудочковая экстрасистола
- ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
- ИКДО – индекс конечно-диастолического объема

- ИЛП – индекс левого предсердия
- ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
- ИОЛП – индекс объема левого предсердия
- ИОТ – индекс относительной толщины
- ИЦ – индекс централизации
- КА – коэффициент асимметрии
- КАГ – коронароангиография
- КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка
- КДДЛЖ – конечно-диастолическое давление в левом желудочке
- КДО – конечно-диастолический объем
- КДРЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка
- КДРПЖ – конечно-диастолический размер правого желудочка
- КМП - кардиомиопатия
- КР – концентрическое ремоделирование
- КСО – конечно-систолический объем
- ЛА – легочная артерия
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – левое предсердие
- ЛП_{max}, ЛП_{min} – максимальный и минимальный размеры левого предсердия
- МЖП – межжелудочковая перегородка
- МК – митральный клапан
- МО – минутный объем
- НЖТ – наджелудочковая тахикардия
- НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия
- НРС – нарушения ритма сердца
- ОО – объем опорожнения
- ОТС – относительная толщина стенок
- ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- ПЖ – правый желудочек

- ПЖО – предсердно-желудочковое отношение
- ПКА – просвет корня аорты
- ПЦР – полимеразно-цепная реакция
- РАС – ренин-ангиотензиновая система
- РИР – региональный индекс расслабления стенки
- САД – систолическое артериальное давление
- СДЛА - систолическое давление в легочной артерии;
- СМ ЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ
- ТВ – толщина верхушки
- ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
- ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТМЖП1 – в области базальной части, ТМЖП2 – в области папиллярных мышц, ТМЖП3 – в нижней трети
- ТПСПЖ – толщина передней стенки правого желудочка в диастолу
- ТПСПЖс – толщина передней стенки правого желудочка в систолу
- Тр ПЖ – время расслабления стенки правого желудочка
- Тс ПЖ – время сокращения стенки правого желудочка
- УО – ударный объем
- ФВ – фракция выброса
- ФК – функциональный класс
- ФО – фракция опорожнения
- ФП – фибрилляция предсердий;
- ФПН – фракция предсердного наполнения
- ФУЗСЛЖ – фракция утолщения задней стенки левого желудочка
- ФУМЖП – фракция утолщения межжелудочковой перегородки
- ФУСВ – фракция укорочения средних волокон
- ЦИ – циркадный индекс
- ШОКС – шкала оценки клинического состояния
- ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка
- ЭЗСЛЖ – экскурсия задней стенки левого желудочка

ЭМЖП – экскурсия межжелудочковой перегородки

ЭПСПЖ – экскурсия передней стенки правого желудочка

ЭС - экстрасистола

ЭхоКГ – эхокардиография

%Da – степень укорочения поперечного размера левого предсердия в систолу

%Верх. – фракция утолщения верхушки сердца

%Г – степень систолического утолщения передней стенки правого желудочка

0,5КДР/ТПСПЖд – соотношение 1/2 размера полости и толщины стенки правого желудочка

DT – время замедления потока раннего диастолического наполнения (E) митрального клапана

E/A МК – соотношение пиков раннего и позднего диастолического наполнения митрального клапана

E/A ТК – соотношение пиков раннего и позднего диастолического наполнения трехстворчатого клапана

e' – максимальная скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу

HF – мощность спектра в области высоких частот: HFdn – за сутки, HFd – за дневное время, HFnt – за ночное время,

L max, L min – максимальный и минимальный продольный размер левого предсердия

LF – мощность спектра в области низких частот: LFdn – за сутки, LFd – за дневное время, LFnt – за ночное время

LF/HF – соотношение мощности спектра в области низких и высоких частот, выраженной в относительных единицах

Max PG ао – максимальный градиент давления на аортальном клапане;

Max PG ла – максимальный градиент давления на клапане легочной артерии;

Max PG мк – максимальный градиент давления на митральном клапане;

Max PG тк – максимальный градиент давления на трикуспидальном клапане;

Max V Ao – максимальная скорость потока на аортальном клапане (постоянно-волновое исследование);

Max V Ла – максимальная скорость потока на клапане легочной артерии (постоянно-волновое исследование);

Max V МК – максимальная скорость потока на митральном клапане (постоянно-волновое исследование);

Max V ТК – максимальная скорость потока на трикуспидальном клапане (постоянно-волновое исследование);

pNN50 – доля соседних синусовых интервалов NN, которые различаются более чем на 50 мс: pNN50dn – за целые сутки, pNN50d – за дневное время, pNN50nt – за ночное время

rMSSD – среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов: rMSSDdn – за целые сутки, rMSSDd – за дневное время, rMSSDnt – за ночное время

S/D – соотношение скоростей систолического и диастолического антеградного кровотока в легочных венах

SDANN – стандартное отклонение от средних длительностей нормальных синусовых интервалов RR, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ

SDANNi – среднее стандартных отклонений от средних длительностей нормальных синусовых интервалов RR, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ

SDNN – стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов: SDNNdn – за целые сутки, SDNNd – за дневное время, SDNNnt – за ночное время

SDNNi – среднее стандартных отклонений от средней длительности всех нормальных синусовых интервалов RR

TP – полный спектр частот, характеризующих ВСР: TPdn – за целые сутки, TPd – за дневное время, TPnt – за ночное время,

V max, V min – максимальный и минимальный объем левого предсердия

Vc ПЖ – скорость систолического сокращения стенки правого желудочка

Vc/Vp ПЖ – соотношение скоростей сокращения и расслабления стенки правого желудочка

VLF – мощность спектра в области очень низких частот: VLFdn – за сутки, VLFd – за дневное время, VLFnt – за ночное время

Vp ПЖ – скорость диастолического расслабления стенки правого желудочка

Δ СП – фракция укорочения размера правого желудочка в систолу

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев, Т.А. Клинико-гемодинамические эффекты карведилола у больных гипертрофической кардиомиопатией / Т.А. Абдуллаев, О.Х. Аллаберганов, Б.У. Марданов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т.10, №8. – С. 57-62.
2. Агеев, Ф.Т. Гипертрофия левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой системы / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников, В.М. Сербул [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т.7, №2. – С. 98-108.
3. Агеев, Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства / Ф.Т. Агеев // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2010. – Т.11, № 1. – С. 69-76.
4. Агеев, Ф.Т. Современная концепция диастолической сердечной недостаточности / Ф.Т. Агеев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т.9, №7. – С. 97-104.
5. Агеев, Ф.Т. Эффективность блокаторов к ангиотензину II у больных ГКМП в зависимости от полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы / Ф.Т. Агеев, А.Г.Овчинников, А.Ю.Постнов [и др.] // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2010. – Т.9, №3. – С. 180-184.
6. Агеев, Ф.Т. Новые рекомендации по диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (диастолической сердечной недостаточности) / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2013. – Т.14, № 5 (79). – С. 297-299.
7. Алексеева, Е.А. Особенности диагностики, лечебной тактики и способы хирургической коррекции у пациентов с семейными формами гипертрофической кардиомиопатии. Стратификация риска внезапной смерти (обзор литературы) / Е.А. Алексеева // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2008. – №6. – С. 33-39.
8. Аллаберганов, О.Х. Взаимосвязь между толщиной стенок левого желудочка и вегетативной регуляцией у больных гипертрофической

кардиомиопатией / О.Х. Аллаберганов, Т.А. Абдуллаев, Г.А. Нагаева // Рос. кардиологический журн. – 2011. – № 5. – С. 35-39.

9. Артериальная гипертензия в молодом возрасте / И.И. Шапошник, С.П. Сеницын, В.С. Бубнова [и др.]. – Москва: ИД «Медпрактика-М», 2011. – 140 с.

10. Банержи, А. Медицинская статистика понятным языком : вводный курс / А. Банержи; пер. с англ. В.П. Леонова. – Москва : Практическая медицина, 2014. – 287 с.

11. Беленков, Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 432 с.

12. Беленков, Ю.Н. Гипертрофическая кардиомиопатия, особенности течения при длительном наблюдении / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, В.Ю.Каплунова [и др.] // Терапевт. арх. – 2008. – №8. – С. 18-25.

13. Беленков, Ю.Н. Анализ морфофункциональных параметров сердца и полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с различными вариантами течения гипертрофической кардиомиопатии / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, В.Ю. Каплунова [и др.] // Кардиология. – 2010. – №6. – С. 27-34.

14. Беленков, Ю.Н. Гипертрофическая кардиомиопатия / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, В.Ю. Каплунова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 392 с.

15. Беленков, Ю.Н. Современные направления генетического анализа при гипертрофической кардиомиопатии / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, В.Ю. Каплунова [и др.] // Кардиология. – 2012. – № 11. – С. 42-48.

16. Беленков, Ю.Н. Гипертрофическая кардиомиопатия — современное состояние проблемы. Вопросы эпидемиологии и номенклатуры, генетики и патофизиологии, вариантов течения и дифференциального диагноза// Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, В.Ю. Каплунова [и др.]/Кардиология. – 2013. – Т. 53. № 5. – С. 4-12.

17. Березнева, Н.А. Артериальное давление и полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у детей с гипертрофической кардиомиопатией / Н.А. Березнева, Т.Е. Сорокина, Н.С. Аверьянова [и др.] // Рос. педиатрический журн. – 2012. – № 6. – С.10-13.
18. Березнева, Н.А. Влияние полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы на возникновение нарушений ритма сердца у детей с гипертрофической кардиомиопатией / Н.А. Березнева, С.Ю. Немцева, О.Е. Громько [и др.] // Вопр. современной педиатрии. – 2013. – №3. – С. 64-68.
19. Бокерия, Л.А. Аритмогенные осложнения гипертрофической кардиомиопатии / Л.А. Бокерия, М.И. Берсенёва, Д.А. Маленков // Анналы аритмологии. – 2010. – №3. – С. 62-69.
20. Бурдина, Е.Н. Различия в геометрии левого желудочка у здоровых лиц, оптимизация формы или начало ремоделирования / Е.Н. Бурдина, А.Н. Шопин, А.В. Соболев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2010. – №3. – С. 30-36.
21. Ван, Е.Ю. Систолическая и диастолическая функция левого желудочка у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / Е.Ю. Ван, Т.Ю. Кулагина, Е.В. Березина [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – №2. – С. 28-34.
22. Ватутин, Н.Т. Гипертрофическая кардиомиопатия: генетические изменения, патогенез и патофизиология / Н.Т. Ватутин, Г.Г. Тарадин, М.С. Марон // Рос. кардиологический журн. –2014. – №5 (109). – С. 35-42.
23. Габрусенко, С.А. Гипертрофическая кардиомиопатия: клинико-инструментальная характеристика, варианты клинического течения, прогноз и особенности медикаментозного лечения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.А. Габрусенко. – Москва, 2009. – 48 с.
24. Гарднер, Р.С. Сердечная недостаточность / Р.С. Гарднер, Т.А. МакДонаг, Н.Л. Уолкер. – Москва : МЕДпресс-информ, 2014. – 360 с.

25. Гельман, В.Я. Медицинская информатика / В.Я. Гельман. – Санкт-Петербург : Питер, 2001. – 480 с.
26. Гипертоническое сердце / Р.Г. Оганов, Э.Г. Волкова, Е.А. Григоричева [и др.]. – Москва : БОРГЕС, 2007. – 210 с.
27. Гладышева, Е.П. Сравнительное изучение особенностей структурно-функционального состояния сердца при гипертрофической кардиомиопатии, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и «спортивном сердце» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.П. Гладышева. – Челябинск, 2005. – 22 с.
28. Говорин, А.В. Некоронарогенные поражения миокарда / А.В. Говорин. – Новосибирск : Наука, 2014. – 448 с.
29. Гордиенко, Б.В. Определение легочно-капиллярного давления у больных методом эхокардиографии в М-режиме / Б.В. Гордиенко, В.П. Пронина, С.Р. Мравян [и др.] // Кардиология. – 1987. – Т.27, №12. – С. 83-84.
30. Гудкова, А.Я. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинико-морфологические сопоставления / А.Я. Гудкова, М.Г. Рыбакова, Л.А. Бокерия [и др.] // Архив патологии. – 2012. – Т.74, №4. – С. 8-11.
31. Гуревич, М.А. Актуальные аспекты диагностики, дифференциации и консервативного лечения гипертрофической кардиомиопатии / М.А. Гуревич, А.А. Гаврилин // Кардиология. Медицинский алфавит. – 2014. – №1. – С. 41-45 .
32. Гусева, О.В. Продольная функция миокарда у больных гипертонической болезнью и идиопатической гипертрофической кардиомиопатией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Гусева. – Томск, 2004. – 30 с.
33. Гусева, О.В. Состояние сегментарной систолической и диастолической функции левого желудочка у больных идиопатической гипертрофической кардиомиопатией / О.В. Гусева, Е.Н. Павлюкова, Р.С. Карпов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2004. – №1. – С. 133.

34. Джанашия, П.Х. 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.] // Русский мед. журн. – 2006. – Т. 14, № 10 (262). – С. 786-789.
35. Джанашия, П.Х. Толерантность к физической нагрузке у больных гипертрофической кардиомиопатией / П.Х. Джанашия, А.А. Стерлигов, Н.С. Крылова [и др.] // Рос. кардиологический журн. – 2007. – №3. – С. 41-45.
36. Джанашия, П.Х. Сравнительная оценка эффективности ивабрадина и атенолола у больных гипертрофической кардиомиопатией / П.Х. Джанашия, И.В. Маркелова, Н.С. Крылова [и др.] // Рос. кардиологический журн. – 2010. – №1(81). – С. 59-64.
37. Дземешкевич, С.Л. Анатомические и морфологические признаки диффузно-генерализованной формы гипертрофической кардиомиопатии / С.Л. Дземешкевич, Ю.В. Фролова, С.Ю. Ким [и др.] // Рос. кардиологический журн. – 2015. – №5 (121). – С. 58-63.
38. Диагностика и лечение стабильной стенокардии / Национальные клинические рекомендации. Всероссийское общество кардиологов. – Москва, 2008. – С. 57-112.
39. Европейские клинические рекомендации : сборник. – 1-е изд. – Москва : Силица-Полиграф, 2014. – 488 с.
40. Жижин, К.С. Медицинская статистика : учебное пособие / К.С. Жижин. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2007. – 160 с.
41. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика : учебное пособие / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2006. – 432 с.
42. Заклязьминская, Е.В. Генетическое разнообразие причин гипертрофии миокарда / Е.В. Заклязьминская // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2014. – №1. – С. 23-28.

43. Земцовский, Э.В. Исследование и оценка вегетативной регуляции сердца в процессе суточного мониторирования ЭКГ и АД : монография / Э.В. Земцовский, С.В. Реева, В.М. Тихоненко. – Санкт-Петербург, 2013. – 96 с.

44. Зими́на, В.Ю. Редкие случаи гипертрофической кардиомиопатии: варианты и клинические наблюдения / В.Ю. Зими́на, С.Д. Дзахова, С.А. Сайганов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – №10(1). – С. 49-54.

45. Инструкция по применению комплекта реагентов для выделения ДНК из клинического материала «ДНК-сорб-В». Утверждена 30.08.2012 – Режим доступа: <http://www.interlabservice.ru/upload/iblock/321/AmpliPrime-DNA-sorb-V.MANUAL.30102012.pdf> (дата обращения : 3.09.2015).

46. Инструкция по применению набора реагентов для выявления генетического полиморфизма в гене ACE человека методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле «АмплиСенс® ACE-I/D-EPh». Утверждена приказом Росздравнадзора №4483 - Пр. /11 от 22.07.2011. – Режим доступа: <http://www.interlabservice.ru/upload/iblock/319/O3-50-R0,5.ACE-ID-EPh.MANUAL.200812.pdf> (дата обращения : 3.09.2015).

47. Кадусси Рауф Бен Торки Значение variability ритма сердца в стратификации риска внезапной смерти аритмического генеза / Кадусси Рауф Бен Торки, А.В. Легконогов // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2011. – № 1. – С. 51-55.

48. Кадусси Рауф Бен Торки Изменения variability ритма сердца при сердечной недостаточности, сопровождающейся ремоделированием миокарда и желудочковыми аритмиями / Кадусси Рауф Бен Торки // Таврический медико-биологический вестн. – 2011. – Т.14, №4, Ч.2 (56). – С. 84-88.

49. Каплунова, В.Ю. Вопросы этиологии, патофизиологии и вариантов течения гипертрофической кардиомиопатии//

В.Ю. Каплунова, Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова [и др.]/Журнал сердечная недостаточность. –2013. –Т. 14. № 3 (77). – С. 141-148.

50. Караулова, Ю.Л. Изучение клинико-генетических детерминант гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией и гипертрофической кардиомиопатией / Ю.Л. Караулова, А.В. Павлова, В.С. Моисеев [и др.] // Практикующий врач сегодня. – 2006. – №1. – С. 5-31.

51. Кардиология. Национальное руководство / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1290 с.

52. Клинические рекомендации по диагностике и лечению кардиомиопатий (гипертрофическая) // Евразийский кардиологический журн. – 2014. – №3. – С. 4-23.

53. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.С. Моисеев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 864 с.

54. Кожевникова, М.В. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при гипертрофической кардиомиопатии / М.В. Кожевникова, В.Ю. Каплунова, Е.В. Привалова [и др.] // Кардиология. – 2014. – № 3. – С. 23-28.

55. Комиссарова, С.М. Коррекция ишемии миокарда у больных первичной гипертрофической кардиомиопатией кардиоселективным β -адреноблокатором бисопрололом / С.М. Комиссарова // Кардиология в Беларуси. – 2009. – №2 (03). – С. 86-91.

56. Комиссарова, С.М. Первичная гипертрофическая кардиомиопатия: частота встречаемости в республике Беларусь, варианты течения, выбор терапии, определение прогноза / С.М. Комиссарова // Кардиология в Беларуси. – 2009. – №1 (02). – С. 64-74.

57. Комиссарова, С.М. Национальные рекомендации «Диагностика и лечение первичной гипертрофической кардиомиопатии» / С.М. Комиссарова, Т.Г. Вайханская, А.П. Шкет. – Минск, 2010. – 36 с.

58. Комиссарова, С.М. Клиническая картина гипертрофической кардиомиопатии и генетический полиморфизм аденозинпревращающего

фермента / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, Э.В. Крупнова [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2011. – №3. – С. 83-91.

59. Комиссарова, С.М. Лечение больных с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, Т.Г. Вайханская, А.П. Шкет [и др.] // Здоровоохранение (Минск). – 2011. – №3. – С. 63-67.

60. Комиссарова, С.М. Влияние полиморфизма гена ADRB1 на эффективность лечения бисопрололом у больных гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, С.С. Ниязова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. – №4. – С. 78-82.

61. Комиссарова, С.М. Индивидуализация лечения блокаторами рецепторов ангиотензина II больных гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, Э.В. Крупнова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т.22, № 3. – С. 66-70.

62. Комиссарова, С.М. Прогнозирование внезапной сердечной смерти при гипертрофической кардиомиопатии: идентификация пациентов высокого риска / С.М. Комиссарова, О.П. Мельникова, Т.Т. Геворкян [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2013. – Т. 14, №6. – С. 322-328.

63. Комиссарова, С.М. Фенотипические проявления мутаций в генах MYH7, MYBPC в белорусской популяции пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, С.С. Ниязова [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2013. – №6. – С. 51-61.

64. Комиссарова, С.М. Эффективность и безопасность применения лозартана и его комбинации со спиронолактоном у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией / С.М. Комиссарова, О.П. Мельникова, Т.В. Севрук [и др.] // Медицинские новости. – 2014. – №2. – С. 56-58.

65. Крылова, Н.С. Гипертрофическая кардиомиопатия у лиц пожилого возраста / Н.С. Крылова, Н.Г. Потешкина // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2011. – Т.12, №5 (67). – С. 309-311.

66. Крылова, Н.С. Хроническая сердечная недостаточность у больных гипертрофической кардиомиопатией / Н.С. Крылова, Е.В. Авдеева, Н.Г. Потешкина // Рос. кардиологический журн. – 2011. – №2. – С. 26-31.
67. Крылова, Н.С. Сложности диагностики апикальной формы гипертрофической кардиомиопатии. Клиническое наблюдение / Н.С. Крылова, Н.И. Гайдукова, Ф.М. Хашиева [и др.] // Лечебное дело. – 2012. – №2. – С. 109-116.
68. Крылова, Н.С. Дифференциальная диагностика гипертрофической кардиомиопатии и гипертонического сердца с помощью тестов с физической нагрузкой / Н.С. Крылова, А.Л. Крылов, Н.Г. Потешкина // Рос. кардиологический журн. – 2014. – № 5 (109). – С. 29-34.
69. Крылова, Н.С. Место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина в лечении гипертрофической кардиомиопатии / Н.С. Крылова, Ф.М. Хашиева, А.Е. Демкина [и др.] // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2014. – Т. 15, № 2 (83). – С. 95-100.
70. Крылова, Н.С. Случай диагностики апикальной формы гипертрофической кардиомиопатии у пациентки с клиникой прогрессирующей стенокардии / Н.С. Крылова, А.Е. Демкина, Ф.М. Хашиева [и др.] // Клиницист. – 2014. – №2. – С. 39-44.
71. Крылова, Н.С. Тканевое доплеровское исследование и ультразвуковые способы оценки деформации миокарда в диагностике гипертрофической кардиомиопатии / Н.С. Крылова, А.Е. Демкина, Н.Г. Потешкина [и др.] // Кардиология. – 2014. – Т.54, №7. – С. 79-84.
72. Крылова, Н.С. Гипертрофическая кардиомиопатия и артериальная гипертензия: возможно ли сочетание? / Н.С. Крылова, Ф.М. Хашиева, А.Е. Демкина [и др.] // Сердце. – 2015. – Т.14, №3 (83). – С. 164-169.
73. Крылова, Н.С. Фибрилляция и трепетание предсердий у больных с гипертрофической кардиомиопатией / Н.С. Крылова, А.Е. Демкина, Ф.М. Хашиева [и др.] // Рос. кардиологический журн. – 2015. – №5 (121). – С. 64-70.

74. Кузнецов, В.А. Ассиметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки при ишемической болезни сердца / В.А. Кузнецов, В.В. Тодосийчук, Д.В. Криночкин [и др.] // Кардиология. – 2006. – Т.46, №3. – С. 56.
75. Лобов, А.Н. Методы контроля функционального состояния организма и двигательные режимы больных с патологией сердечно-сосудистой системы : практ. рук. / А.Н. Лобов, Г.Е. Иванова, П.В. Давыдов. – Москва, 2010. – 178 с.
76. Лозинский, С.Э. Прогнозирование эффективности антигипертензивной терапии у больных с учетом роли полиморфизма рецепторов ангиотензина АТР1 / С.Э. Лозинский // Кардиология. – 2013. – №11. – С. 49-54.
77. Макаров, Л.М. Клиническое значение изменений циркадного ритма сердца при холтеровском мониторинге / Л.М. Макаров // Кардиология. – 1999. – №11. – С. 34-37.
78. Малкина, Т.А. Клиническое значение вариабельности ритма сердца у больных с гипертрофической кардиомиопатией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Малкина. – Москва, 2007. – 24 с.
79. Мамонтов, О.В. Профиль автономной регуляции кровообращения у больных с выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка / О.В. Мамонтов, Т.А. Любимцева, О.М. Моисеева [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – Т.91, №1. – С. 49-54.
80. Мастицкий, С.Э. Методическое пособие по использованию программы STATISTICA при обработке данных биологических исследований / С.Э. Мастицкий. – Минск : РУП «Институт рыбного хозяйства», 2009. – 77 с.
81. Михеева, О.С. Состояние нервной системы у больных гипертрофической кардиомиопатией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.С. Михеева. – Пермь, 2001. – 22 с.
82. Моисеев, В.С. Кардиомиопатии и миокардиты / В.С. Моисеев, Г.К. Киякбаев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 352 с.

83. Мордяшова, С.В. Применение 6-минутного теста ходьбы у больных гипертрофической кардиомиопатией / С.В. Мордяшова // Международный мед. журн. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 54-58.
84. Нагаева, Г.А. Сравнительный анализ параметров variability ритма сердца при гипертрофической кардиомиопатии и ишемической болезни сердца / Г.А. Нагаева // Кардиология Узбекистана. – 2010. – №2/3. – С. 124-125.
85. Назыров, Ф.Г. Гипертрофическая кардиомиопатия – классификация, диагностика и тактика лечения / Ф.Г. Назыров, Х.К. Абролов, М.М. Зуфаров [и др.] // Вестн. Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, №3. – С. 13-15.
86. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр). – Москва : Изд-во ОССН, 2013. – 312 с.
87. Национальные Рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти // Клиническая практика. – 2012. – №4. – С. 2-94.
88. Национальные Российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике [Электронный ресурс] (приняты на пленарном заседании Российского Национального Конгресса Кардиологов 27 сентября 2013, в г. Санкт-Петербург). – Режим доступа: <http://scardio.ru/content/Guidelines/holterovskoe2013.pdf> (дата обращения : 25.08.2015).
89. Ниязова, С.С. Мутации в генах MYH7, MYBPC3 у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, проживающих в республике Беларусь / С.С. Ниязова, Н.Н. Чакова, Е.П. Михаленко [и др.] // Молекулярная медицина. – 2014. – №3. – С. 45-50.
90. Панев, Н.И. О влиянии различных факторов на ремоделирование правых отделов сердца при прогрессировании хронической сердечной

недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / Н.И. Панев, Л.И. Сергеева // Бюл. СО РАМН. – 2006. – №3 (121). – С. 77-82.

91. Петри, А. Наглядная медицинская статистика : учеб. пособие / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.

92. Пинелис, В.Г. Ренин-ангиотензиновая система у детей с гипертрофической кардиомиопатией / В.Г. Пинелис, Е.Н. Арсеньева, А.П. Иванов [и др.] // Рос. педиатрический журн. – 2006. – №1. – С. 4-7.

93. Плотникова, И.В. Особенности структурно-геометрической перестройки миокарда левого желудочка на ранних этапах формирования эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте / И.В. Плотникова, А.А. Соколов, И.А. Ковалев [и др.] // Кардиология. – 2012. – №12. – С. 28-33.

94. Постнов, А.Ю. Ассоциация клинической картины и выраженности гипертрофии левого желудочка с I/D полиморфизмом гена ACE у больных гипертрофической кардиомиопатией и гипертоническим сердцем / А.Ю. Постнов, А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев [и др.] // Рос. кардиологический журн. – 2009. – №2. – С. 65-69.

95. Постнов, А.Ю. Зависимость клинической картины гипертрофической кардиомиопатии от полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы / А.Ю. Постнов, А.Г. Овчинников, И.Ф. Патрушева [и др.] // Кардиологический вестн. – 2009. – №2. – С. 19-23.

96. Постнов, А.Ю. Полиморфизм гена ATR1 у больных с гипертрофической кардиомиопатией и гипертоническим сердцем / А.Ю. Постнов, А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2010. – №2. – С. 41-44.

97. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

98. Ревазов, А.В. Мутация V606M в гене тяжелой цепи бета-миозина, результаты исследования гена ангиотензин-превращающего фермента в случае семейной формы гипертрофической кардиомиопатии / А.В. Ревазов, В.Ю. Каплунова, Т.В. Орешина [и др.] // Опыт практической медицины. – Москва, 2006. – С. 58-67.

99. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / под ред. Ю.А. Васюка // Рос. кардиологический журн. – 2012. – №3 (95). – С. 28.

100. Рекомендации ESC по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии 2014. Рабочая группа по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии Европейского общества кардиологов (ESC) // Рос. кардиологический журн. – 2015. – №5 (121). – С. 7-57.

101. Российские клинические рекомендации : сборник. – 1-е изд. – Москва : Силицея-Полиграф, 2014. – 332 с.

102. Российские национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). – Москва: ООО ОССН, 2007. – 76 с.

103. Руденко, К.В. Гіпертрофічна кардіоміопатія : аналіз безпосередніх та віддалених результаті ветапного лікування / К.В. Руденко // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т.1, Вып. № 4. – С. 203-208.

104. Руководство по неишемической кардиологии / Д.В. Абельдяев, Д.А. Аничков, Н.М. Бабадаева [и др.]; под ред. Н.А. Шостак. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 448 с.

105. Руководство по применению диагностических наборов для выявления полиморфизмов в геноме человека методом ПЦР «SNP-ЭКСПРЕСС» производства НПФ «ЛИТЕХ». – Москва, 2011. – 72 с.

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

107. Саидова, М.А. Современные подходы к оценке гипертрофии левого желудочка. Дифференциально-диагностические аспекты / М.А. Саидова // Терапевт. арх. – 2012. – №4. – С. 5-11.

108. Салашенко, А.О. Диагностическое значение variability сердечного ритма у больных кардиомиопатиями : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.О. Салашенко. – Челябинск, 2002. – 22 с.

109. Сапожникова, И.Е. Варианты ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и нарушениями углеводного обмена / И.Е. Сапожникова, Е.И. Тарловская, А.К. Тарловский // Кардиология. – 2013. – №8. – С. 44-48.

110. Сафрыгина, Ю.В. Сердечные натрийуретические пептиды у больных с гипертрофической кардиомиопатией / Ю.В. Сафрыгина, С.А. Габрусенко, А.Г. Овчинников [и др.] // Кардиология. – 2007. – № 5. – С. 50-57.

111. Свечников, Е.В. Гипертрофическая необструктивная кардиомиопатия / Е.В. Свечников, И.И. Шапошник // Уральский кардиологический журн. – 2002. – №1. – С. 22-29.

112. Свечников, Е.В. Клинико-инструментальные предикторы оценки тяжести гипертрофической необструктивной кардиомиопатии, переносимость физических нагрузок и результаты проспективного наблюдения за больными: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Свечников. – Челябинск, 2004. – 23 с.

113. Сергиенко, В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.

114. Сеницын, В.Е. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением в оценке миокарда у больных с гипертрофической кардиомиопатией / В.Е. Сеницын, О.В. Стукалова, О.М. Ларина [и др.] // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2007. – Т.1, №4. – С. 31-37.

115. Синкопальные состояния в кардиологической практике / Ассоциация кардиологов Украины; Рабочая группа по нарушениям ритма

сердца; авт.- сост.: О.С. Сычев, А.И.Фролов, О.А. Епанчинцева [и др.]. – Киев, 2005. – 28с. – Режим доступа: [http:// multidollar.ru/ kolehn/ Cinkopal'nye_sostojanija_v_kardiologicheskoy_praktike.html](http://multidollar.ru/kolehn/Cinkopal'nye_sostojanija_v_kardiologicheskoy_praktike.html) (дата обращения : 01.09.2015)

116. Смирнова, М.Д. Гипертрофия левого желудочка: прогностическое значение, патогенез и возможность обратного развития. Фокус на блокаторы ангиотензиновых рецепторов / М.Д. Смирнова, Ф.Т. Агеев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т.6, №6. – С. 109-116.

117. Смирнова, М.Д. Опыт использования ирбесартана в терапии необструктивной гипертрофической кардиомиопатии / М.Д. Смирнова, Ф.Т. Агеев // Проблемы женского здоровья. – 2007. – Т.2, № 4. – С. 83-88.

118. Смирнова, М.Д. Генетические аспекты гипертрофии миокарда при гипертрофической кардиомиопатии и артериальной гипертензии / М.Д. Смирнова, Т.В. Фофанова, А.Ю. Постнов [и др.] // Терапевт. арх. – 2008. – №1. – С. 77-84.

119. Смирнова, М.Д. Ассоциация клинической картины и выраженности гипертрофии левого желудочка с I/D полиморфизмом гена ACE у больных гипертрофической кардиомиопатией и гипертоническим сердцем / М.Д. Смирнова, Т.В. Фофанова, З.Б. Хасанова [и др.] // Рос. кардиологический журн. – 2009. – Т.76, №2. – С. 65-69.

120. Смирнова, М.Д. Зависимость клинической картины гипертрофической кардиомиопатии от полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы / М.Д. Смирнова, Т.В. Фофанова, З.Б. Хасанова [и др.] // Кардиологический вестн. – 2009. – Т.IV (XVI), №2. – С. 18-23.

121. Смирнова, М.Д. Клиническая картина и выраженность гипертрофии левого желудочка в зависимости от полиморфизма гена ADRB2 у больных с гипертрофической кардиомиопатией и гипертоническим сердцем / М.Д. Смирнова, Т.В. Фофанова, З.Б. Хасанова [и др.] // Кардиологический вестн. – 2009. – Т.I (XVI), №1. – С. 39-44.

122. Смирнова, М.Д. Полимофизм гена ATR1 у больных с гипертрофической кардиомиопатией и гипертоническим сердцем / М.Д. Смирнова, Т.В. Фофанова, З.Б. Хасанова [и др.] // Кардиология. – 2010. – №2. – С. 41-44.

123. Смирнова, М.Д. Эффективность блокаторов к ангиотензину II у больных ГКМП в зависимости от полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы / М.Д. Смирнова, Т.В. Фофанова, З.Б. Хасанова [и др.] // Сердце. – 2010. – Т.9, №3. – С. 180-184.

124. Спецификация на тест-полоски Roche CARDIAC, используемые системой cobas h 232 – Режим доступа: [http:// rochediagnostics.ru/rochediagnostics/data/cobas_h_232_web.pdf](http://rochediagnostics.ru/rochediagnostics/data/cobas_h_232_web.pdf) (дата обращения: 3.09.2015).

125. Сторожаков, Г.И. Спорные и нерешенные вопросы гипертрофической кардиомиопатии / Г.И. Сторожаков // Сердце. – 2007. – Т. 6, №6 (38). – С. 333-338.

126. Сторожаков, Г.И. Ассоциация обструктивной гипертрофической кардиомиопатии и артериальной гипертензии / Г.И. Сторожаков, Г.Е. Гендлин, Е.В. Резник [и др.] // Рос. мед. журн. – 2009. – №6. – С. 6-11.

127. Стресс-эхокардиография: согласованное мнение экспертов Европейской эхокардиографической ассоциации // Рос. кардиологический журн. – 2012. – №4 (102), прил. 2. – 28 с.

128. Сыволап, В.В. Гипертрофическая кардиомиопатия: современные аспекты диагностики и лечения / В.В. Сыволап, М.П. Герасько, М.Ю. Колесник [и др.] // Запорожский мед. журн. – 2011. – Т. 13, Вып. №5. – С. 72-75.

129. Тепляков, А.Т. Фармакогенетический контроль полиморфизма I/D гена ангиотензинпревращающего фермента – доминирующего фактора риска развития хронической сердечной недостаточности и мишени для лечения эналаприлом / А.Т. Тепляков, С.Н. Шилов, Е.Н. Березикова [и др.] // Кардиология. – 2013. – №3. – С. 9-14.

130. Тихомиров, Е.Е. Аллельные варианты генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при кардиомиопатиях у детей / Е.Е. Тихомиров,

Н.А. Березнева, Е.Н. Басаргина [и др.] // *Вопр. современной педиатрии.* – 2005. – Т.4, № 4 . – С. 7-10.

131. Тихомирова, Е.А. Динамика показателей сердечно-сосудистой системы на фоне применения бета-адреноблокаторов у детей с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии / Е.А. Тихомирова, О.О. Куприянова, Е.Н. Басаргина // *Педиатрическая фармакология.* – 2007. – Т.4, №5. – С. 64-68.

132. Тихомирова, Е.А. Прогностическое значение неинвазивного электрокардиологического исследования у детей с гипертрофической кардиомиопатией / Е.А. Тихомирова // *Педиатрическая фармакология.* – 2008. – Т.5, №6. – С. 129-130.

133. Тихомирова, Е.А. Особенности вегетативной регуляции ритма сердца у детей с гипертрофической кардиомиопатией / Е.А. Тихомирова, О.О. Куприянова, Е.Н. Басаргина [и др.] // *Функциональная диагностика.* – 2009. – №3. – С. 15-21.

134. Трущелев, С.А. Медицинская диссертация: современные требования к содержанию и оформлению: руководство / С.А. Трущелев; под ред. И.Н. Денисова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 496 с.

135. Туральчук, М.В. Алгоритмы дифференциальной диагностики гипертрофической кардиомиопатии и ее синдромов / М.В. Туральчук, Г.А. Новик, А.Я. Гудкова // *Педиатр.* – 2013. –Т. 4, №3. – С. 82-85.

136. Федоров, Д.В. Результаты проспективного наблюдения за больными гипертрофической кардиомиопатией : автореферат дис. ... канд. мед. наук / Д.В. Федоров. – Челябинск, 2003. – 21 с.

137. Фомин, В.В. Болезнь Фабри с поражением почек с протеинурией и гипертрофической кардиомиопатией, ошибочно интерпретированная как хронический гломерулонефрит при пурпуре Шенлейна-Геноха / В.В. Фомин, А.А. Пулин, В.В. Рамеев [и др.] // *Клиническая нефрология.* – 2010. – №5. – С. 70-78.

138. Фролова, Э.Б. Гипертрофическая кардиомиопатия / Э.Б. Фролова, Г.А. Мухаметшина, Э.И. Мухитова [и др.] // Вестн.современной клинической медицины.– 2012. – Т.5, Вып. 4. – С. 23-29.

139. Хабалова, И.М. Случай гипертрофической кардиомиопатии, ассоциированный с артериальной гипертензией / И.М. Хабалова, Л.Д. Шабаева, Н.Н. Страмбовская [и др.] // Бюл. Восточно-Сибирского науч. центра СО РАМН. – 2008. – №3. – С. 159-160.

140. Хабарова, Н.В. Особенности развития хронической сердечной недостаточности у больных гипертрофической кардиомиопатией / Н.В. Хабарова // Журнал "Сердечная недостаточность". – 2013. – Т.14, № 2. – С. 105-108.

141. Хабарова, Н.В. Современные подходы к стратификации риска внезапной сердечной смерти у больных гипертрофической кардиомиопатией / Н.В. Хабарова // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – №2.– С. 54-58.

142. Хагеге, А.А. Современное лечение гипертрофической кардиомиопатии / А.А. Хагеге // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2014. – №1. – С. 90-95.

143. Хазова, Е.В. Генетические аспекты ремоделирования миокарда у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Е.В. Хазова, О.В. Булашова, В.Н. Ослопов [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – №60. – С.114-117.

144. Хашиева, Ф.М. Кардиоваскулярная гемодинамика и особенности суточного профиля АД у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и неадекватной реакцией АД на физическую нагрузку / Ф.М. Хашиева, А.Е. Демкина, Н.С. Крылова [и др.] // Рос. кардиологический журн. – 2015. – Т.121, №5. – С. 76-81.

145. Хромцова, О.М. Структурно-функциональные особенности левого желудочка сердца и их связь с суточным профилем артериального давления у больных артериальной гипертензией / О.М. Хромцова, М.В.

Архипов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – Т.5, № 1. – С. 46-50.

146. Царегородцев, Д.А. Турбулентность ритма сердца и микровольтная альтернация зубца Т как маркеры риска внезапной сердечной смерти у больных с гипертрофической кардиомиопатией / Д.А. Царегородцев, И.Р. Букия, В.А. Сулимов [и др.] // Кардиология. – 2012. – №9. – С. 40-46.

147. Целуйко, В.И. Влияние типа I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на клиническое течение гипертонической болезни / В.И. Целуйко, О.В. Пелецкая // Український кардіологічний журн. – 2008. – №1. – С. 33-36.

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

149. Чазова, И.Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (рекомендации российского медицинского общества по артериальной гипертензии и всероссийского научного общества кардиологов) / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, С.А. Бойцов [и др.] // Системные гипертензии. – 2010. – №3. – С. 5-26.

150. Чернявская, М.О. Толерантность к физической нагрузке больных кардиомиопатиями : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.О. Чернявская. – Челябинск, 2002. – 22 с.

151. Шапошник, И.И. Развитие признаков дилатационной кардиомиопатии у больных необструктивной гипертрофической кардиомиопатией / И.И. Шапошник, О.Д. Шапошник // Терапевт. арх. – 1992. – №11. – С. 125-126.

152. Шапошник, И.И. Диспансеризация больных кардиомиопатиями / И.И. Шапошник, Н.В. Жукова, Н.И. Катышкина. – Челябинск, 1993. – 22 с.

153. Шапошник, И.И. Изучение взаимосвязей основных патогенетических факторов и клинической симптоматики при

кардиомиопатиях. Результаты проспективного наблюдения за больными : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.И. Шапошник. – Екатеринбург, 1994. – 43 с.

154. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М.А. Осипов. – Москва : Мир, 2005. – 344 с.

155. Ширяев, О.В. Математизация оценки клинического течения гипертрофической кардиомиопатии на основе дискриминантного анализа (метод комитетов) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Ширяев. – Челябинск, 2001. – 18 с.

156. Эктова, Н.А. Структурно-функциональное состояние левого предсердия и правого желудочка при гипертонической болезни : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Эктова. – Челябинск, 2005. – 22 с.

157. Электрокардиограмма при асимметричной гипертрофии левого желудочка / Т.В. Трешкур, М.И. Алексеева, Е.И. Баранова [и др.]; под ред. Е.В. Шляхто. – Санкт-Петербург : ДИЛЯ паблишинг, 2009. – 112 с.

158. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – Санкт-Петербург : ВмедА, 2002. – 266 с.

159. Якушин, С.С. Гипертрофическая кардиомиопатия: основы диагностики и лечения / С.С. Якушин, Е.В. Филиппов // Клиницист. – 2007. – № 3. – С. 7-14.

160. Якушин, С.С. Гипертрофическая кардиомиопатия и сочетанная кардиологическая патология: особенности диагностики и лечения / С.С. Якушин, Е.В. Филиппов // Архивъ внутренней медицины. – 2011. – №1. – С. 29-34.

161. Acarturk, E. Left atrial size may predict exercise capacity and cardiovascular events in patients with heart failure / E. Acarturk, M. Koc, A. Bozkurt [et al.] // Tex Heart Inst J. – 2008. – № 35(2). – P. 136-143.

162. Acharya, U.R. Heart rate variability: a review / U.R. Acharya, K.P. Joseph, N. Kannathal [et al.] // Med. Bio. Eng. Comput. – 2006. – №44. – P.1031-1051.

163. Adabag, A.S. Implications of arrhythmias and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy / A.S. Adabag, B.J. Maron // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2007. – №12(2). – P. 171-180.

164. Akakabe, Y. Septal Q wave as a marker of septal ischemia in hypertrophic cardiomyopathy / Y. Akakabe, T. Kawasaki, M. Yamano [et al.] // *Circulation Journal: Official Journal Of The Japanese Circulation Society.* – 2008. – Vol. 72, №6. – P. 953-957.

165. Alcalai, R. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: from bench to the clinics / R. Alcalai, J.G. Seidman, C.E. Seidman // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2008. – Vol. 19, №1. – P. 104-110.

166. Amano, Y. MRI classification of asymmetric septal hypertrophic cardiomyopathy and its relation to the presence of risk factors / Y. Amano, M. Kitamura, M. Takayama [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2012. – Vol. 28, №8. – P. 2019-2025.

167. Anwar, A.M. An integrated approach to determine left atrial volume, mass and function in hypertrophic cardiomyopathy by two-dimensional echocardiography / A.M. Anwar, O.I. Soliman, A. Nemes [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2008. – Vol. 24, №1. – P. 45-52.

168. Argulian, E. Antihypertensive therapy in hypertrophic cardiomyopathy / E. Argulian, F.H. Messerli, E.F. Aziz [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2013. – Vol. 111, №7. – P. 1040-1045.

169. Ashrafian, H. Disease pathways and novel therapeutic targets in hypertrophic cardiomyopathy / H. Ashrafian, W.J. McKenna, H. Watkins // *Circ Res.* – 2011. – Vol. 109, №1. – P. 86-96.

170. Aslam, F. The frequency and functional impact of overlapping hypertension on hypertrophic cardiomyopathy: a single-center experience / F. Aslam, A. Haque, J. Foody [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2010. – Vol. 12, №4. – P. 240-245.

171. Avegliano, G. Influence of dynamic obstruction and hypertrophy location on diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy / G. Avegliano, J.P.

Costabel, M. Huguet [et al.] // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. – 2014. – Vol. 15, №3. – P. 207-213.

172. Bacharova, L. The relation between QRS amplitude and left ventricular mass in patients with hypertension identified at screening / L. Bacharova, O.V. Baum, G.A. Muromtseva [et al.] // *Anadolu Kardiyol Derg.* – 2007. – №7, Suppl 1. – P. 153-158.

173. Badran, H.M. Systolic function reserve using two-dimensional strain imaging in hypertrophic cardiomyopathy: comparison with essential hypertension / H.M. Badran, N. Faheem, W.A. Ibrahim [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2013. – Vol. 26, №12. – P. 1397-1406.

174. Bayrak, F. Usefulness of surface electrocardiogram in predicting the clinical course of patients with hypertrophic cardiomyopathy / F. Bayrak, G. Kahveci, B. Mutlu [et al.] // *Anadolu Kardiyol Derg.* – 2007. – №7, Suppl. 1. – P. 178-181.

175. Bayrak, F. Echocardiographic predictors of severe heart failure symptoms in hypertrophic cardiomyopathy patients with sinus rhythm / F. Bayrak, G. Kahveci, M. Degertekin [et al.] // *Trials.* – 2008. – №9. – P. 11.

176. Beadle, R. An approach to echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy and other causes of LVH / R. Beadle, L. Williams // *Minerva Cardioangiologica.* – 2012. – Vol. 60, № 2. – P. 203-211.

177. Biagini, E. 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, №12. – P. 1727-1731.

178. Biagini, E. An unusual case of familial hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular systolic dysfunction: a still unsolved diagnosis / E. Biagini, C. Pazzi, S. Rosmini [et al.] // *Cardiogenetics.* – 2012. – Vol.2. – P. 43-47.

179. Bongioanni, S. Relation of QRS duration to mortality in a community-based cohort with hypertrophic cardiomyopathy / S. Bongioanni, F. Bianchi, A. Migliardi [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2007. – Vol. 100, № 3. – P. 503-506.

180. Bouzas-Mosquera, A. Left atrial size and risk for all-cause mortality and ischemic stroke / A. Bouzas-Mosquera, F.J. Broullón, N. Álvarez-García [et al.] // *CMAJ*. – 2011. – Vol. 183, №10. – P. 657-664.

181. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Single Volume : Expert Consult Premium Edition - Enhanced Online Features and Print, 9e / R.O. Bonow, D.L. Mann, D.P. Zipes [et al.]. – Philadelphia : Saunders, 2012. – 1961 p.

182. Brouwer, W.P. The development of familial hypertrophic cardiomyopathy : from mutation to bedside / W.P. Brouwer, S.J. van Dijk, G.J. Stienen [et al.] // *Eur J Clin Invest*. – 2011. – Vol. 41, №5. – P. 568-578.

183. Buakhamsri, A. Impact of left ventricular volume/mass ratio on diastolic function / A. Buakhamsri, Z.B. Popovic, J. Lin [et al.] // *European Heart Journal*. – 2009. – №30. – P. 1213-1221.

184. Cacciapuoti, F. Left atrial volume index as indicator of left ventricular diastolic dysfunction: comparison between left atrial volume index and tissue myocardial performance index / F. Cacciapuoti, A. Scognamiglio, V. Delli Paoli [et al.] // *J Cardiovasc Ultrasound*. – 2012. – №20 (1). – P. 25-29.

185. Campbell, S.G. Multi-scale computational models of familial hypertrophic cardiomyopathy: genotype to phenotype / S.G. Campbell, A.D. McCulloch // *J R Soc Interface*. – 2011. – №8(64). – P. 1550-1561.

186. Capek, P. Hypertrophic cardiomyopathy: from mutation to functional analysis of defective protein / P. Capek, J. Vondrasek, J. Skvor [et al.] // *Croat Med J*. – 2011. – Vol.52, №3. – P. 384-391.

187. Carasso, S. Diastolic myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy / S. Carasso, H. Yang, A. Woo [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2010. – Vol. 23, №2. – P. 164-171.

188. Cecchi, F. The Italian Registry for hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide survey / F. Cecchi, I. Olivotto, S. Betocchi [et al.] // *Am. Heart J*. – 2005. – Vol. 150, № 5. – P. 947-954.

189. Chang, S.A. Effects of hypertrophy and fibrosis on regional and global functional heterogeneity in hypertrophic cardiomyopathy / S.A. Chang, S.C. Lee, Y.H. Choe [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging*. – 2012. – Vol. 28, Suppl 2. – P. 133-140.

190. Chang, S.A. Assessment of left ventricular mass in hypertrophic cardiomyopathy by real-time three-dimensional echocardiography using single-beat capture image / S.A. Chang, H.K. Kim, S.C. Lee [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2013. – Vol. 26, №4. – P. 436-442.

191. Christiaans, I. ESCAPE-HCM study: Evaluation Of Screening Of Asymptomatic Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy / I. Christiaans, L.M. Dijkman, E. Birnie // *Neth Heart J*. – 2007. – Vol.15, №6. – P. 216-220.

192. Christiaans, I. Risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review of clinical risk markers / I. Christiaans, K. van Engelen, I.M. van Langen [et al.] // *Europace*. – 2010. – Vol. 12, №3. – P. 313-321.

193. Christiaans, I. Manifest disease, risk factors for sudden cardiac death, and cardiac events in a large nationwide cohort of predictively tested hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers: determining the best cardiological screening strategy / I. Christiaans, E. Birnie, G.J. Bonsel [et al.] // *Eur Heart J*. – 2011. – Vol. 32, №9. – P. 1161-1170.

194. Ciampi, Q. Effect of hypertrophy on left ventricular diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy / Q. Ciampi, S. Betocchi, M.A. Losi [et al.] // *Heart Int*. – 2006. – Vol. 2, №2. – P.106-114.

195. Clariá, F. Heart rate variability analysis based on time-frequency representation and entropies in hypertrophic cardiomyopathy patients / F. Clariá, M. Vallverdú, R. Baranowski [et al.] // *Physiol Meas*. – 2008. – Vol. 29, №3. – P. 401-416.

196. Colombo, M.G. Clinical utility of genetic tests for inherited hypertrophic and dilated cardiomyopathies / M.G. Colombo, N. Botto, S. Vittorini [et al.] // *Cardiovasc Ultrasound*. – 2008. – №6. – P. 62.

197. Correia, E. Longitudinal left ventricular strain in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with nonsustained ventricular tachycardia / E. Correia, B. Rodrigues, L.F. Santos [et al.] // *Echocardiography*. – 2011. – Vol. 28, №7. – P. 709-714.

198. Curila, K. Spectrum and clinical manifestations of mutations in genes responsible for hypertrophic cardiomyopathy / K. Curila, L. Benesova, M. Penicka [et al.] // *Acta Cardiologica*. – 2012. – Vol.67, Issue1. – P. 23-29.

199. D'Andrea, A. Right ventricular myocardial involvement in either physiological or pathological left ventricular hypertrophy: an ultrasound speckle-tracking two-dimensional strain analysis / A.D'Andrea, P. Caso, E. Bossone [et al.] // *Eur J Echocardiogr*. – 2010. – №11 (6). – P. 492-500.

200. De Ambroggi, L. Repolarization abnormalities and arrhythmogenesis in hypertrophic myocardium / L. De Ambroggi, P. Francia, G. De Ambroggi // *Anadolu Kardiyol Derg*. – 2007. – №7, Suppl 1. – P. 71-72.

201. De, S. Subclinical echocardiographic abnormalities in phenotype-negative carriers of myosin-binding protein C3 gene mutation for hypertrophic cardiomyopathy / S. De, A.G. Borowski, H. Wang [et al.] // *Am Heart J*. – 2011. – Vol. 162, №2. – P. 262-267.

202. Decker, J.A. Risk factors and mode of death in isolated hypertrophic cardiomyopathy in children / J.A. Decker, J.W. Rossano, E.O. Smith [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2009. – Vol. 54, №3. – P. 250-254.

203. Desai, M.Y. Predictors of long-term outcomes in symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy patients undergoing surgical relief of left ventricular outflow tract obstruction / M.Y. Desai, A. Bhonsale, N.G. Smedira [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128, № 3. – P. 209-216.

204. Di Domenico, M. Cardiac and skeletal muscle expression of mutant β -myosin heavy chains, degree of functional impairment and phenotypic heterogeneity in hypertrophic cardiomyopathy / M. Di Domenico, R. Casadonte, P. Ricci [et al.] // *J Cell Physiol*. – 2012. – Vol.227, №10. – P. 3471-3476.

205. Dimitrow, P.P. 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. Michałowska [et al.] // *Echocardiography*. – 2009. – Vol. 26, №5. – P. 513-520.

206. Dimitrow, P.P. Standing position alone or in combination with exercise as a stress test to provoke left ventricular outflow tract gradient in hypertrophic cardiomyopathy and other conditions / P.P. Dimitrow, T.O. Cheng // *Int J Cardiol*. – 2010. – Vol. 143, №3. – P. 219-222.

207. Dragulescu, A. Interpretation of left ventricular diastolic dysfunction in children with cardiomyopathy by echocardiography: problems and limitations / A. Dragulescu, L. Mertens, M.K. Friedberg // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2013. – Vol. 6, №2. – P. 254-261.

208. Efthimiadis, G.K. Left ventricular Doppler characteristics in first-degree relatives of patients with hypertrophic cardiomyopathy / G.K. Efthimiadis, G.E. Parharidis, H.I. Karvounis [et al.] // *Angiology*. – 2005. – Vol. 56, №3. – P. 319-322.

209. Efthimiadis, G.K. Prevalence of end-stage phase in an unselected regional population with hypertrophic cardiomyopathy / G.K. Efthimiadis, G. Giannakoulas, D. Parharidou [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2006. – Vol. 27, Abstr. Suppl. – P. 540.

210. Efthimiadis, G.K. Identification of high risk patients with hypertrophic cardiomyopathy in a northern Greek population / G.K. Efthimiadis, C. Pliakos, E.D. Pagourelis [et al.] // *Cardiovasc Ultrasound*. – 2009. – Vol. 26, №7. – P. 37.

211. Ellims, A.H. Diffuse myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy can be identified by cardiovascular magnetic resonance, and is associated with left ventricular diastolic dysfunction / A.H. Ellims, L.M. Iles, L.H. Ling [et al.] // *J Cardiovasc Magn Reson*. – 2012. – Vol.14. – P. 76.

212. Elliott, P.M. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy / P.M. Elliott, J.R. Gimeno, M.T. Tomé [et al.] // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27, №16. – P. 1933-1941.

213. Elliott, P.M. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) / P.M. Elliott, A. Anastasakis, M.A. Borger [et al.] // *Eur Heart J.* – 2014. – №35 (39). – P. 2733-2779.

214. Erdoğan, O. Holter monitoring in the prognosis of sudden cardiac death / O. Erdoğan // *Anadolu Kardiyol Derg.* – 2007. – Vol. 7, Suppl 1. – P. 64-67.

215. Eshoo, S. Left atrial phasic volumes are modulated by the type rather than the extent of left ventricular hypertrophy / S. Eshoo, C. Semsarian, D.L. Ross [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23, №5. – P. 538-544.

216. Fayssoil, A. Left atrial volume index: a predictor of adverse outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy / A. Fayssoil // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23, №4. – P. 456.

217. Fifer, M.A. Management of symptoms in hypertrophic cardiomyopathy / M.A. Fifer, G.J. Vlahakes // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, №3. – P. 429-439.

218. Finocchiaro, G. Prognostic role of clinical presentation in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy / G. Finocchiaro, B. Pinamonti, M. Merlo [et al.] // *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* – 2012. – Vol. 13, №12. – P. 810-818.

219. Finocchiaro, G. Prevalence and clinical correlates of right ventricular dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy / G. Finocchiaro, J.W. Knowles, A. Pavlovic [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2014. – Vol. 113, №2. – P. 361-367.

220. Forissier, J.F. Diagnostic accuracy of a 2D left ventricle hypertrophy score for familial hypertrophic cardiomyopathy / J.F. Forissier, P. Charron, S. Tezenas du Montcel [et al.] // *Eur Heart J.* – 2005. – Vol. 26, №18. – P. 1882-1886.

221. Friedrich, F.W. Genetics of hypertrophic and dilated cardiomyopathy / F.W. Friedrich, L. Carrier // *Curr Pharm Biotechnol.* – 2012. – Vol. 13, №13. – P. 2467-2476.
222. Fujino, N. Impact of systolic dysfunction in genotyped hypertrophic cardiomyopathy / N. Fujino, T. Konno, K. Hayashi [et al.] // *Clin Cardiol.* – 2013. – Vol. 36, №3. – P. 160-165.
223. Furushima, H. Ventricular tachyarrhythmia associated with hypertrophic cardiomyopathy : incidence, prognosis, and relation to type of hypertrophy / H. Furushima, M. Chinushi, K. Iijima [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2010. – Vol. 21, №9. – P. 991-999.
224. Fuster, V. *Hurst's The Heart, Thirteenth Edition* / V. Fuster, R.A. Walsh, R.A. Harrington. – New York : The McGraw-Hill Companies, 2011. – 2500 p.
225. Garcia-Pavia, P. Genetic basis of end-stage hypertrophic cardiomyopathy / P. Garcia-Pavia, M.E. Vázquez, J. Segovia [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13, №11. – P. 1193-1201.
226. Geelen, E. Making genetics not so important: family work in dealing with familial hypertrophic cardiomyopathy / E. Geelen, I. Van Hoyweghen, K. Horstman // *Soc Sci Med.* – 2011. – Vol. 72, №11. – P. 1752-1759.
227. Germans, T. Structural abnormalities of the left ventricle in hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers detectable before the development of hypertrophy / T. Germans, A.A.M. Wilde, C.J.A. van Echteld [et al.] // *Netherlands Heart Journal.* – 2007. – Vol.15, № 4. – P. 161-163.
228. Gersh, B.J. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy / B.J. Gersh, B.J. Maron, R.O. Bonow [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – P. 2761-2796.
229. Geske, J.B. 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 [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116, №23. – P. 2702-2708.

230. Geske, J.B. Left ventricular outflow tract gradient variability in hypertrophic cardiomyopathy / J.B. Geske, P. Sorajja, S.R. Ommen [et al.] // Clin Cardiol. – 2009. – Vol. 32, №7. – P. 397-402.

231. Geske, J.B. The relationship of left atrial volume and left atrial pressure in patients with hypertrophic cardiomyopathy: an echocardiographic and cardiac catheterization study / J.B. Geske, P. Sorajja, R.A. Nishimura [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2009. – Vol. 22, №8. – P. 961-966.

232. Geske, J.B. Variability of left ventricular outflow tract gradient during cardiac catheterization in patients with hypertrophic cardiomyopathy / J.B. Geske, P. Sorajja, S.R. Ommen [et al.] // JACC Cardiovasc Interv. – 2011. – Vol. 4, №6. – P. 704-709.

233. Geske, J.B. B-type natriuretic peptide and survival in hypertrophic cardiomyopathy / J.B. Geske, P.M. McKie, S.R. Ommen [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 61, №24. – P. 2456-2460.

234. Ghosh, N. Recent progress in the genetics of cardiomyopathy and its role in the clinical evaluation of patients with cardiomyopathy / N. Ghosh, H. Haddad // Curr Opin Cardiol. – 2011. – Vol. 26, №2. – P. 155-164.

235. Girasis, C. Patients with hypertrophic cardiomyopathy at risk for paroxysmal atrial fibrillation: advanced echocardiographic evaluation of the left atrium combined with non-invasive P-wave analysis / C. Girasis, V. Vassilikos, G.K. Efthimiadis [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2013. – Vol. 14, №5. – P. 425-434.

236. Golbus, J.R. Population-based variation in cardiomyopathy genes / J.R. Golbus, M.J. Puckelwartz, J.P. Fahrenbach [et al.] // Circ Cardiovasc Genet. – 2012. – Vol. 5, №4. – P. 391-399.

237. Goto, D. Clinical characteristics and outcomes of dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy: report from the registry data in Japan / D. Goto, S. Kinugawa, S. Hamaguchi [et al.] // J Cardiol. – 2013. – Vol. 61, №1. – P. 65-70.

238. Grossman, A. Comparison of usefulness of Sokolow and Cornell criteria for left ventricular hypertrophy in subjects aged <20 years versus >30

years / A. Grossman, A. Prokupetz, N. Koren-Morag [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2012. – Vol. 110, №3. – P. 440-444.

239. Gruner, C. Toronto hypertrophic cardiomyopathy genotype score for prediction of a positive genotype in hypertrophic cardiomyopathy / C. Gruner, J. Ivanov, M. Care [et al.] // *Circ Cardiovasc Genet.* – 2013. – №6(1). – P. 19-26.

240. Haghjoo, M. Predictors of syncope in patients with hypertrophic cardiomyopathy / M. Haghjoo, B. Faghfurian, M. Taherpour [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2009. – Vol. 32, №5. – P. 642-647.

241. Haghjoo, M. ST-segment depression as a risk factor in hypertrophic cardiomyopathy / M. Haghjoo, S. Mohammadzadeh, M. Taherpour [et al.] // *Europace.* – 2009. – Vol. 11, №5. – P. 643-649.

242. Hamada, T. Clinical features of the dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy in comparison with those of dilated cardiomyopathy / T. Hamada, T. Kubo, H. Kitaoka [et al.] // *Clin Cardiol.* – 2010. – Vol. 33, №7. – P. 24-28.

243. Hancock, E.W. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. Part V: Electrocardiogram Changes Associated With Cardiac Chamber Hypertrophy. A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society / E.W. Hancock, B.J. Deal, D.M. Mirvis [et al.] // *JACC.* – 2009. – Vol. 53, №11. – P. 992-1002.

244. Hanna, E.B. ST-segment depression and T-wave inversion: classification, differential diagnosis, and caveats / E.B. Hanna, D.L. Glancy // *Cleve Clin J Med.* – 2011. – Vol. 78, №6. – P. 404-414.

245. Heffernan, K.S. Relation of pulse pressure to blood pressure response to exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy / K.S. Heffernan, M.S. Maron, E.A. Patvardhan [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2011. – Vol. 107, №4. – P. 600-603.

246. Helmy, S.M. Hypertrophic Cardiomyopathy : Prevalence, Hypertrophy Patterns, and Their Clinical and ECG Findings in a Hospital at Qatar

/ S.M. Helmy, G.F. Maaouf, A.A. Shaaban [et al.] // Heart Views. – 2011. – Vol. 12, №4. – P. 143-149.

247. Hickey, E.J. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood: disease natural history, impact of obstruction, and its influence on survival / E.J. Hickey, B.W. McCrindle, S.H. Larsen [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2012. – Vol. 93, №3. – P. 840-848.

248. Ho, C.Y. Hypertrophic cardiomyopathy: preclinical and early phenotype / C.Y. Ho // J Cardiovasc Transl Res. – 2009. – №2(4). – P. 462-470.

249. Ho, C.Y. Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy / C.Y. Ho, B. López, O.R. Coelho-Filho [et al.] // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 363, №6. – P. 552-563.

250. Ho, C.Y. Genetic Considerations in Hypertrophic Cardiomyopathy / C.Y. Ho // Prog Cardiovasc Dis. – 2012. – Vol. 54, №6. – P. 456-460.

251. Hudecová, K. Elektrokardiografické markery u pacientov s hypertrofickou kardiomyopatiou / K. Hudecová, I. Simkova, M. Bernadic // Vnitr Lek. – 2010. – Vol. 56, №7. – P. 669-675.

252. Ingles, J. A cost-effectiveness model of genetic testing for the evaluation of families with hypertrophic cardiomyopathy / J. Ingles, J. McGaughan, P.A. Scuffham [et al.] // Heart. – 2012. – Vol. 98, №8. – P. 625-630.

253. Jacoby, D.L. Hypertrophic cardiomyopathy : diagnosis, risk stratification and treatment / D.L. Jacoby, E.C. DePasquale, W.J. McKenna // CMAJ. – 2013. – Vol. 185, №2. – P. 127-134.

254. Juryneć, J. Hypertrophic cardiomyopathy: a review of etiology and treatment / J. Juryneć // J Cardiovasc Nurs. – 2007. – Vol. 22, №1. – P. 65-73.

255. Kao, Y.-C. Differences of left ventricular systolic deformation in hypertensive patients with and without apical hypertrophic cardiomyopathy / Y.-C. Kao, M.-F. Lee, C.-T. Mao [et al.] // Cardiovascular Ultrasound. – 2013. – №11. – P. 40

256. Katholi, R.E. Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patients with hypertension : update and practical clinical applications / R.E.

Katholi, D.M. Couri // International Journal of Hypertension. – 2011. – Vol. 2011. – Article ID 495349.

257. Kato, T.S. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography / T.S. Kato, A. Noda, H. Izawa [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110, №25. – P. 3808-3814.

258. Kauer, F. Diastolic abnormalities in normal phenotype hypertrophic cardiomyopathy gene carriers: a study using speckle tracking echocardiography / F. Kauer, B.M. van Dalen, M. Michels [et al.] // Echocardiography. – 2013. – Vol. 30, №5. – P. 558-563.

259. Kawarai, H. Risk of sudden death in end-stage hypertrophic cardiomyopathy / H. Kawarai, K. Kajimoto, Y. Minami [et al.] // J Card Fail. – 2011. – Vol. 17, №6. – P. 459-464.

260. Kawasaki, T. Holter monitoring and long-term prognosis in hypertrophic cardiomyopathy / T. Kawasaki, C. Sakai, K. Harimoto [et al.] // Cardiology. – 2012. – Vol. 122. – P. 44-54.

261. Kedia, G. Using traditional measurements of the left atrial diameter to predict the left atrial volume index / G. Kedia, M.R. Habibzadeh, V. Kudithipudi [et al.] // Echocardiography. – 2008. – Vol. 25, №1. – P. 36-39.

262. Khan, R. Myocardial fibrosis is not associated with reduced quality of life in patients with dilated or hypertrophic cardiomyopathy / R. Khan, D. Massel, D. Scholl [et al.] // J Cardiovasc Magn Reson. – 2011. – Vol. 13, Suppl. 1. – P. 292.

263. Khan, R. Myocardial fibrosis and quality of life in patients with non-ischemic cardiomyopathy: a cardiovascular magnetic resonance imaging study / R. Khan, D. Massel, J. Stirrat [et al.] // Int J Cardiovasc Imaging. – 2013. – Vol. 29, №2. – P. 395-404.

264. Kim, S.H. Long-term comparison of apical versus asymmetric hypertrophic cardiomyopathy / S.H. Kim, S.O. Kim, S. Han [et al.] // Int Heart J. – 2013. – Vol. 54, №4. – P. 207-211.

265. Klarich, K.W. Risk of death in long-term follow-up of patients with apical hypertrophic cardiomyopathy / K.W. Klarich, C.H. Attenhofer Jost, J. Binder [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2013. – Vol. 111, №12. – P. 1784-1791.

266. Kolder, I.C. The role of renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms in phenotypic expression of MYBPC3-related hypertrophic cardiomyopathy / I.C. Kolder, M. Michels, I. Christiaans [et al.] // *Eur J Hum Genet.* – 2012. – Vol. 20, №10. – P. 1071-1077.

267. Kuznetsov, V.A. Asymmetric septal hypertrophy in patients with coronary artery disease / V.A. Kuznetsov, E.I. Yaroslavskaya, I.P. Zyrianov [et al.] // *Eur J Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 11, №8. – P. 698-702.

268. Lafitte, S. Paradoxical response to exercise in asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy: a new description of outflow tract obstruction dynamics / S. Lafitte, P. Reant, C. Touche [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, №9. – P. 842-850.

269. Lakdawala, N.K. Electrocardiographic features of sarcomere mutation carriers with and without clinically overt hypertrophic cardiomyopathy / N.K. Lakdawala, J.J. Thune, B.J. Maron [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2011. – Vol. 108, №11. – P. 1606-1613.

270. Le, V.V. Mechanisms of exercise intolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy / V.V. Le, M.V. Perez, M.T. Wheeler [et al.] // *Am Heart J.* – 2009. – Vol.158, №3. – P. e27-34.

271. Leung, D.Y. Prognostic implications of left atrial volume index in patients in sinus rhythm / D.Y. Leung, C. Chi, C. Allman [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2010. – Vol. 105, №11. – P. 1635-1639.

272. Li, M. Long term follow-up results of 199 patients with hypertrophic cardiomyopathy / M. Li, Q.B. Wang, K. Cheng // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* – 2007. – Vol. 35, №11. – P. 988-991.

273. Li, Q. Genotype positive status in patients with hypertrophic cardiomyopathy is associated with higher rates of heart failure events / Q. Li, C.

Gruner, R.H. Chan [et al.] // *Circ Cardiovasc Genet.* – 2014. – Vol. 7, №4. – P.416-422.

274. Limongelli, G. Heart rate variability is a weak predictor of sudden death in children and young patients with hypertrophic cardiomyopathy / G. Limongelli, T. Miele, G. Pacileo [et al.] // *Heart.* – 2007. – Vol. 93, №1. – P. 117-118.

275. Liu, W. Mutation spectrum in a large cohort of unrelated Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy / W. Liu, W. Liu, D. Hu [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2013. – Vol. 112, №4. – P. 585-589.

276. Liu, X. Comparison of clinical characteristics of Chinese patients with apical hypertrophic cardiomyopathy and typical hypertrophic cardiomyopathy / X. Liu, Y.B. Zou, K. Sun [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* – 2011. – Vol. 39, №3. – P. 228-232.

277. 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, №24. – P. 1800-1811.

278. Lopes, L.R. 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, №4. – P. 228-239.

279. Losi, M.A. Prognostic significance of left atrial volume dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy / M.A. Losi, S. Betocchi, G. Barbati [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22, №1. – P. 76-81.

280. Losi, M.A. 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 [et al.] // *Cardiovasc Ultrasound.* – 2010. – №8. – P. 7.

281. Macatangay, C. Apical hypertrophic cardiomyopathy associated with chronic hypertension: diagnostic and management implications / C.

Macatangay, R. Marfatia, E. Kaloudis [et al.] // *Conn Med.* – 2012. – Vol. 76, №3. – P. 147-150.

282. Macatrão-Costa, M.F. Evaluation of the autonomic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy with and without syncope / M.F. Macatrão-Costa, E. Arteaga-Fernandez, F.S. de Brito [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* – 2013. – Vol. 100, №2. – P. 180-186.

283. Mann, D.L. Heart failure: a companion to Braunwald's Heart Disease / D.L. Mann. – second ed. – St. Louis, Missouri: ELSEVIER Saunders, 2011. – 902 p.

284. Maras, D. Patterns of cardiac dysfunction coinciding with exertional breathlessness in hypertrophic cardiomyopathy / D. Maras, R. Chung, A. Duncan [et al.] // *International Journal of Cardiology.* – 2013. – Vol. 170, Issue 2. – P. 233-238.

285. Maron, B.J. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention / B.J. Maron, J.A. Towbin, G. Thiene [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 1807-1816.

286. Maron, B.J. The 50-Year history, controversy, and clinical implications of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy / B.J. Maron, M.S. Maron, D.E. Wigle [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2009. – Vol.54, Issue 3. – P. 191-200.

287. Maron, B.J. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives / B.J. Maron, M.S. Maron, C. Semsarian // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 60, №8. – P. 705-715.

288. Maron, B.J. Hypertrophic cardiomyopathy with longevity to 90 years or older / B.J. Maron, S.A. Casey, T.S. Haas [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2012. – Vol. 109, №9. – P. 1341-1347.

289. Maron, B.J. Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy ≥ 60 years of age / B.J. Maron, E.J. Rowin, S.A. Casey [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127, №5. – P. 585-593.

290. Maron, B.J. Hypertrophic cardiomyopathy : one gene ... but many phenotypes / B.J. Maron, T.S. Haas, J.S. Goodman // *Am J Cardiol*. – 2014. – Vol. 113, №10. – P. 1772-1773.

291. Maron, M.S. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction / M.S. Maron, I. Olivotto, A.G. Zenovich [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114, №21. – P. 2232-2239.

292. Maron, M.S. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy / M.S. Maron, H.T. Hauser, E. Dubrow [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2007. – Vol.100. –P. 1293-1298.

293. Maron, M.S. Clinical utility of cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy / M.S. Maron // *J Cardiovasc Magn Reson*. – 2012. –№14. – P. 13.

294. Marsiglia, J.D. Clinical predictors of a positive genetic test in hypertrophic cardiomyopathy in the Brazilian population / J.D. Marsiglia, F.L. Credidio, T.G. de Oliveira [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2014. – Vol. 14, №1. – P. 36.

295. Maskatia, S.A. Restrictive physiology is associated with poor outcomes in children with hypertrophic cardiomyopathy / S.A. Maskatia, J.A. Decker, J.A. Spinner [et al.] // *Pediatr Cardiol*. – 2012. – Vol. 33, №1. – P. 141-149.

296. Massie, B.M. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction / B.M. Massie, P.E. Carson, J.J. McMurray [et al.] // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 359, №23. – P. 2456-2467.

297. McLeod, C.J. Outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy and a normal electrocardiogram / C.J. McLeod, M.J. Ackerman, R.A. Nishimura [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2009. –Vol. 54, №3. – P. 229-233.

298. Melacini, P. Magnitude of left atrium and risk of heart failure death in patients with hypertrophic cardiomyopathy / P. Melacini, F. Bobbo, A. Bolis [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24, Abstr. Suppl. – P. 559.

299. Melacini, P. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy / P. Melacini, C. Basso, A. Angelini [et al.] // *European Heart Journal.* – 2010. – №31. – P. 2111-2123.

300. Menon, S.C. Significance of left atrial volume in patients < 20 years of age with hypertrophic cardiomyopathy / S.C. Menon, M.J. Ackerman, F. Cetta [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2008. – Vol. 102, №10. – P. 1390-1393.

301. Miranda, R. 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 [et al.] // *Cardiovasc Ultrasound.* – 2008. – №6. – P. 19.

302. Mirza, S.J. Pattern of left ventricular hypertrophy seen on transthoracic echo in patients with hypertensive cardiomyopathy when compared with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy / S.J. Mirza, G.A. Radaideh // *J Pak Med Assoc.* – 2013. – Vol. 63, №1. – P. 16-19.

303. Monserrat, L. Prevalence of Fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy / L. Monserrat, J.R. Gimeno-Blanes, F. Marín [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, №25. – P. 2399-2403.

304. Moon, J. Clinical and echocardiographic predictors of outcomes in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy / J. Moon, C.Y. Shim, J.W. Ha [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2011. – Vol. 108, №11. – P. 1614-1619.

305. Morales, A. Family history: an essential tool for cardiovascular genetic medicine / A. Morales, J. Cowan, J. Dagua [et al.] // *Congest Heart Fail.* – 2008. – Vol. 14, №1. – P. 37-45.

306. Mörner, S. Right ventricular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy as evidenced by the myocardial performance index / S. Mörner,

P. Lindqvist, A.Waldenström [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2008. – Vol. 124, Issue 1. – P. 57-63.

307. Mörner, S. Compromised left ventricular filling time and reduced right ventricular function: potential causes for breathlessness in HCM / S. Mörner, Y. Zhao, P. Lindqvist [et al.] // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol.31, Abstract Suppl. – P. 35.

308. Morrison, I. Evaluation of the electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy / I. Morrison, E. Clark, P.W. Macfarlane // *Anadolu Kardiyol Derg.* –2007. – №7, Suppl. 1. – P. 159-163.

309. Moya-Mur, J.L. Indexed left atrial volume is a more sensitive indicator of filling pressures and left heart function than is anteroposterior left atrial diameter / J.L. Moya-Mur, A. García-Martín, A. García-Lledó [et al.] // *Echocardiography*. –2010. – Vol. 27, №9. – P. 1049-1055.

310. Nagueh, S.F. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22, №2. – P. 107-133.

311. Narayanan Namboodiri K.K. Ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy- can we ever predict them? / K.K. Narayanan Namboodiri, F. Johnson // *Indian Pacing Electrophysiol J.* – 2010. – Vol. 10, №3. – P. 112-114.

312. Nasermoaddeli, A. Prognosis and prognostic factors in patients with hypertrophic cardiomyopathy in Japan: results from a nationwide study / A. Nasermoaddeli, K. Miura, A. Matsumori [et al.] // *Heart (British Cardiac Society) [Heart]*. – 2007. – Vol. 93, №6. – P. 711-715.

313. Nistri, S. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy) / S. Nistri, I. Olivotto, S. Betocchi [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2006. – Vol. 98, №7. – P. 960-965.

314. Nistri, S. β Blockers for prevention of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy

/ S. Nistri, I. Olivotto, M.S. Maron [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2012. – Vol. 110, №5. – P. 715-719.

315. Olivotto, I. Assessment and significance of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy / I. Olivotto, M.S. Maron, C. Autore [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, №7. – P. 559-566.

316. Olivotto, I. Spectrum and clinical significance of systolic function and myocardial fibrosis assessed by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy / I. Olivotto, B.J. Maron, E. Appelbaum [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2010. – Vol. 106, №2. – P. 261-267.

317. O'Mahony, C. 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, №8. – P. 534-541.

318. O'Mahony, C. Hypertrophic Cardiomyopathy Outcomes Investigators. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD) / C. O'Mahony, F. Jichi, M. Pavlou [et al.] // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35, №30. – P. 2010-2020.

319. Omerbegovic, M. Analysis of Heart Rate Variability and Clinical Implications / M. Omerbegovic // *Med Arh.* – 2009. – Vol. 63, №2. – P. 102-105.

320. Ommen, S.R. Sudden cardiac death risk in hypertrophic cardiomyopathy / S.R. Ommen, B.J. Gersh // *European Heart Journal.* – 2009. – №30. – P. 2558-2559.

321. Orenes-Piñero, E. An insight of novel pharmacological therapies in hypertrophic cardiomyopathy / E. Orenes-Piñero, D. Hernández-Romero, E. Jover [et al.] // *Med Chem.* – 2011. – Vol. 7, №4. – P. 275-285.

322. Orenes-Piñero, E. Impact of polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system on hypertrophic cardiomyopathy / E. Orenes-Piñero, D.

Hernández-Romero, E. Jover [et al.] // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2011. – Vol. 12, №4. – P. 521-530.

323. Ostman-Smith, I. Age- and gender-specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy / I. Ostman-Smith, G. Wettrell, B. Keeton [et al.] // *Eur Heart J.* – 2008. – Vol. 29, №9. – P. 1160-1167.

324. Ostman-Smith, I. Electrocardiographic amplitudes: a new risk factor for sudden death in hypertrophic cardiomyopathy / I. Ostman-Smith, A. Wisten, E. Nylander [et al.] // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31, №4. – P. 439-449.

325. Otsuka, H. Prevalence and distribution of sarcomeric gene mutations in Japanese patients with familial hypertrophic cardiomyopathy / H. Otsuka, T. Arimura, T. Abe [et al.] // *Circ J.* – 2012. – Vol. 76, №2. – P. 453-461.

326. Pagourelas, E.D. Prognostic value of right ventricular diastolic function indices in hypertrophic cardiomyopathy / E.D. Pagourelas, G.K. Efthimiadis, D.G. Parcharidou [et al.] // *Eur J Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 12, №11. – P. 809-817.

327. Park, J.-H. Use and Limitations of E/e' to Assess Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography / J.-H. Park, T.H. Marwick // *J Cardiovasc Ultrasound.* – 2011. – Vol. 19, №4. – P. 169-173.

328. Park, J.R. Degree and distribution of left ventricular hypertrophy as a determining factor for elevated natriuretic peptide levels in patients with hypertrophic cardiomyopathy: insights from cardiac magnetic resonance imaging / J.R. Park, J.O. Choi, H.J. Han [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging.* – 2012. – Vol. 28, №4. – P. 763-772.

329. Pasquale, F. 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, №1. – P. 10-17.

330. Pastore, F. Genetic test for dilated and hypertrophic cardiomyopathies : useful or less than useful for patients? / F. Pastore, V. Parisi, R. Romano [et al.] // *Transl Med UniSa.* – 2013. – Vol. 4, №5. – P.14-17.

331. Patel, V. Heart rate recovery in patients with hypertrophic cardiomyopathy / V. Patel, C.H. Critoph, M.C. Finlay [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2014. – Vol. 113, №6. – P. 1011-1017.

332. Pelliccia, F. Cumulative exercise-induced left ventricular systolic and diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy / F. Pelliccia, C. Cianfrocca, C. Pristipino [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2007. – Vol. 122, №1. – P. 76-78.

333. Pelliccia, A. Assessment of left ventricular hypertrophy in a trained athlete: differential diagnosis of physiologic athlete's heart from pathologic hypertrophy / A. Pelliccia, M.S. Maron, B.J. Maron // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2012. – Vol. 54, №5. – P. 387-396.

334. Peteiro, J. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy / J. Peteiro, A. Bouzas-Mosquera, X. Fernandez [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2012. – Vol. 25, №2. – P. 182-189.

335. Pieroni, M. Myocardial inflammation in hypertrophic cardiomyopathy patients presenting acute clinical deterioration / M. Pieroni, C. Chimenti, R. Verardo [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol.27, Abstr. Suppl. – P. 544.

336. Pinamonti, B. Incremental prognostic value of restrictive filling pattern in hypertrophic cardiomyopathy: a Doppler echocardiographic study / B. Pinamonti, A. Di Lenarda, G. Nucifora [et al.] // *Eur J Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 9, №4. – P. 466-471.

337. Pinamonti, B. The progression of left ventricular systolic and diastolic dysfunctions in hypertrophic cardiomyopathy : clinical and prognostic significance / B. Pinamonti, M. Merlo, R. Nangah [et al.] // *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* – 2010. – Vol. 11, №9. – P. 669-677.

338. Piva e Mattos, B. The diagnosis of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy / B. Piva e Mattos, M.A. Torres, T.F. Rebelatto [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* – 2012. – Vol. 99, №1. – P. 665-675.

339. Piva e Mattos, B. Ventricular arrhythmias and left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy / B. Piva e Mattos, M.A. Torres, V.C. Freitas [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* – 2013. – Vol. 100, №5. – P. 452-459.

340. Poggesi, G. Progressione di malattia e disfunzione sistolica nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica : basi genetiche, fisiopatologia e presentazione clinica / G. Poggesi, C. Ferrantini, E. Servetini [et al.] // *G Ital Cardiol (Rome)*. – 2011. – Vol. 12, №12. – P. 815-823.

341. Popov, A.F. Myocardial ischemia with left ventricular outflow obstruction / A.F. Popov, C. Bireta, J.D. Schmitto [et al.] // *J Cardiothorac Surg*. – 2009. – Vol. 4. – P. 51.

342. Prinz, C. In patients with hypertrophic cardiomyopathy myocardial fibrosis is associated with left ventricular and left atrial dysfunction / C. Prinz, H. Esdorn, W. Burchert [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2011. – Vol. 57, №14. – P. E340-E340.

343. Prinz, C. Left atrial size and left ventricular hypertrophy correlate with myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy / C. Prinz, D. Hering, T. Bitter [et al.] // *Acta Cardiol*. – 2011. – Vol. 66, №2. – P. 153-157.

344. Prinz, C. The Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy / C. Prinz, M. Farr, D. Hering [et al.] // *Dtsch Arztebl Int*. – 2011. – Vol. 108, №13. – P. 209-215.

345. Prinz, C. In patients with hypertrophic cardiomyopathy myocardial fibrosis is associated with both left ventricular and left atrial dysfunction / C. Prinz, F. van Buuren, N. Bogunovic [et al.] // *Acta Cardiol*. – 2012. – Vol. 67, №2. – P. 187-193.

346. Prinz, C. Myocardial fibrosis is associated with biventricular dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy / C. Prinz, F. van Buuren, L. Faber [et al.] // *Echocardiography*. – 2012. – Vol. 29, №4. – P. 438-444.

347. Puntmann, V.O. Significance of maximal and regional left ventricular wall thickness in association with arrhythmic events in patients with hypertrophic cardiomyopathy / V.O. Puntmann, Y.G. Yap, W. McKenna [et al.] // *Circ J*. – 2010. – Vol. 74, №3. – P. 531-537.

348. Rajendra Acharya, U. Heart rate variability: a review / U. Rajendra Acharya, K. Paul Joseph, N. Kannathal [et al.] // *Med Biol Eng Comput.* – 2006. – Vol. 44, №12. – P. 1031-1051.

349. Rakowski, H. Quantifying diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy: the ongoing search for the holy grail / H. Rakowski, S. Carasso // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116, №23. – P. 2662-2665.

350. Rangel, I. Spirito-Maron echocardiographic score: a marker for morphological and physiological assessment of patients with hypertrophic cardiomyopathy / I. Rangel, A. Gonçalves, C. de Sousa [et al.] // *Echocardiography.* – 2014. – Vol.31, Issue 6. – P. 708-715.

351. Recupero, A. Right ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy / A. Recupero, G. Di Bella, S. Patanè [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2010. – Vol. 144, №3. – P. e56-57.

352. Regitz-Zagrosek, V. Sex and gender differences in myocardial hypertrophy and heart failure / V. Regitz-Zagrosek, S. Oertelt-Prigione, U. Seeland [et al.] // *Circ J.* – 2010. – Vol. 74, №7. – P. 1265-1273.

353. Roncarati, R. Unexpectedly low mutation rates in beta-myosin heavy chain and cardiac myosin binding protein genes in Italian patients with hypertrophic cardiomyopathy / R. Roncarati, M.V. Latronico, B. Musumeci [et al.] // *J Cell Physiol.* – 2011. – Vol. 226, №11. – P. 2894-2900.

354. Rüssel, I.K. Increased left ventricular torsion in hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers with normal wall thickness / I.K. Rüssel, W.P. Brouwer, T. Germans [et al.] // *J Cardiovasc Magn Reson.* – 2011. – Vol. 13. – P. 3.

355. Sachdev, V. Left atrial volumetric remodeling is predictive of functional capacity in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy / V. Sachdev, Y. Shizukuda, C.L. Brenneman [et al.] // *Am Heart J.* – 2005. – Vol. 149, №4. – P. 730-736.

356. Sánchez Muñoz, J.J. Premature ventricular complexes as a trigger for ventricular fibrillation / J.J. Sánchez Muñoz, A. García-Alberola, J. Martínez-Sánchez [et al.] // *Rev Esp Cardiol.* – 2010. – Vol. 63, №7. – P. 798-801.

357. Sayin, M.R. Systolic compression of intramural coronary arteries in hypertrophic cardiomyopathy / M.R. Sayin, S.M. Dogan, T. Karabag [et al.] // *Case Reports in Cardiology*. – 2012. – Vol. 2012. – Article ID 629842.

358. Sherrid, M.V. Echocardiography to individualize treatment for hypertrophic cardiomyopathy / M.V. Sherrid, M. Arabadjian // *Prog Cardiovasc Dis*. – 2012. – Vol. 54, №6. – P. 461-476.

359. Shimada, Y.J. Effects of losartan on left ventricular hypertrophy and fibrosis in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy / Y.J. Shimada, J.J. Passeri, A.L. Baggish [et al.] // *JACC Heart Fail*. – 2013. – №1(6). – P. 480-487.

360. Shin, M.S. Relationship between left atrial and left ventricular function in hypertrophic cardiomyopathy: A real-time 3-dimensional echocardiographic study / M.S. Shin, S. Fukuda, J.M. Song [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2006. – Vol. 19, №6. – P. 796-801.

361. Siontis, K.C. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy : prevalence, clinical correlations, and mortality in a large high-risk population / K.C. Siontis, J.B. Geske, K. Ong [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2014. – Vol. 3, №3. – P.e001002.

362. Song, B.G. Correlation of electrocardiographic changes and myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy detected by cardiac magnetic resonance imaging / B.G. Song, H.S. Yang, H.K. Hwang [et al.] // *Clin Cardiol*. – 2013. – Vol. 36, №1. – P. 31-35.

363. Soullier, C. Exercise response in hypertrophic cardiomyopathy : blunted left ventricular deformational and twisting reserve with altered systolic-diastolic coupling / C. Soullier, P. Obert, G. Doucende [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2012. – Vol. 5, №3. – P. 324-332.

364. Spiewak, M. Comparison between maximal left ventricular wall thickness and left ventricular mass in patients with hypertrophic cardiomyopathy / M. Spiewak, L. Chojnowska, L.A. Małek [et al.] // *Kardiol Pol*. – 2010. – Vol. 68, №7. – P. 763-768.

365. Spirito, P. Management of hypertrophic cardiomyopathy / P. Spirito, C. Autore // *BMJ*. – 2006. – Vol. 332, №7552. – P. 1251-1255.

366. Spirito, P. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy / P. Spirito, C. Autore, C. Rapezzi [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119, №13. – P. 1703-1710.

367. Spoladore, R. 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, №14. – P. 1724-1733.

368. Taggart, P. Heart-brain interactions in cardiac arrhythmia / P. Taggart, H. Critchley, P.D. Lambiase // *Heart*. – 2011. – Vol. 97, №9. – P. 698-708.

369. Tani, T. Left atrial volume predicts adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with hypertrophic cardiomyopathy / T. Tani, T. Yagi, T. Kitai [et al.] // *Cardiovascular Ultrasound*. – 2011. – №9. – P. 34.

370. Tehrani, F. Left and right ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure: does one lead to the other? / F. Tehrani, A. Phan, E.R. Schwarz // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2009. – Vol. 6, №1. – P. 3-10.

371. Tesic, M. Regional difference of microcirculation in patients with asymmetric hypertrophic cardiomyopathy: transthoracic Doppler coronary flow velocity reserve analysis / M. Tesic, A. Djordjevic-Dikic, B. Beleslin [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2013. – Vol. 26, №7. – P. 775-782.

372. Tomašov, P. Genetic testing in the management of relatives of patients with hypertrophic cardiomyopathy / P. Tomašov, M. Minárik, D. Zemánek [et al.] // *Folia Biol (Praha)*. – 2014. – Vol. 60, №1. – P. 28-34.

373. Vaglio, J.C.Jr. Clinical characteristics and outcomes of patients with hypertrophic cardiomyopathy with latent obstruction / J.C.Jr. Vaglio, S.R. Ommen, R.A. Nishimura [et al.] // *Am Heart J*. – 2008. – Vol. 156, №2. – P. 342-347.

374. Valente, A.M. Comparison of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers without left ventricular hypertrophy / A.M. Valente, N.K.

Lakdawala, A.J. Powell [et al.] // *Circ Cardiovasc Genet.* – 2013. – Vol. 6, №3. – P. 230-237.

375. van Dijk, S.J. Contractile dysfunction irrespective of the mutant protein in human hypertrophic cardiomyopathy with normal systolic function / S.J. van Dijk, E.R. Paalberends, A. Najafi [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2012. – Vol.5, №1. – P. 36-46.

376. Waldmüller, S. Novel correlations between the genotype and the phenotype of hypertrophic and dilated cardiomyopathy: results from the German Competence Network Heart Failure / S. Waldmüller, J. Erdmann, P. Binner [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13, №11. – P. 1185-1192.

377. Wang, S.X. Clinical features of dilated cardiomyopathy-like hypertrophic cardiomyopathy caused by a 13261 G > A mutation in cardiac myosin-binding protein C gene / S.X. Wang, Y.B. Zou, C.Y. Fu [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* – 2007. – Vol. 35, №1. – P. 17-20.

378. Wang, Y. Autosomal recessive transmission of MYBPC3 mutation results in malignant phenotype of hypertrophic cardiomyopathy / Y. Wang, Z. Wang, Q. Yang [et al.] // *PLoSOne.* – 2013. – Vol. 8, №6. – P. e67087.

379. Williams, L.K. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and role in management / L.K. Williams, M.P. Frenneaux, R.P. Steeds // *European Journal of Echocardiography.* – 2009. – №10. – P. 9-14.

380. Woo, A. The mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy: it's a long story / A. Woo, S. Jedrzkiewicz // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124, №1. – P. 9-12.

381. Wordsworth, S. DNA testing for hypertrophic cardiomyopathy: a cost-effectiveness model / S. Wordsworth, J. Leal, E. Blair [et al.] // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31, №8. – P. 926-935.

382. Yan, L. Two hundred eight patients with apical hypertrophic cardiomyopathy in China: clinical feature, prognosis, and comparison of pure and mixed forms / L. Yan, Z. Wang, Z. Xu [et al.] // *Clin Cardiol.* – 2012. – Vol. 35, №2. – P. 101-106.

383. Yang, J. Impact of angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorphisms on dilated cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy risk / J. Yang, Y. Zhao, P. Hao [et al.] // PLoSOne. – 2013. – Vol. 8, №5. – P. e63309.

384. Yashiro, B. Prognostic difference between paroxysmal and non-paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy / B.Yashiro, Y. Minami, Y. Terajima [et al.] // J Cardiol. – 2014. – Vol. 63, №6. – P. 432-437.

385. Yingchoncharoen, T. Recent advances in hypertrophic cardiomyopathy / T. Yingchoncharoen, W.H. Wilson Tang // F1000Prime Reports. – 2014. – №6. – P.12.

386. Yip, G.W. Hypertension and heart failure: a dysfunction of systole, diastole or both? / G.W. Yip, J.W. Fung, Y.T. Tan [et al.] // J Hum Hypertens. – 2009. – Vol. 23, №5. – P. 295-306.

387. Yiu, K.H. Myocardial structural alteration and systolic dysfunction in preclinical hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers / K.H. Yiu, D.E. Atsma, V. Delgado [et al.] // PLoSOne. – 2012. – Vol.7, №5. –P. e36115.

388. Yu, Y. Left atrial size predicts adverse cardiac events in patients with non-obstruction hypertrophic cardiomyopathy / Y. Yu, Q.H. Sheng, B.W. Zhang [et al.] // Beijing Da Xue Xue Bao. – 2014. – Vol. 46, №2. – P. 207-210.

389. Zou, Y. Multiple gene mutations, not the type of mutation, are the modifier of left ventricle hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy / Y. Zou, J. Wang, X. Liu [et al.] // Mol Biol Rep. – 2013. – Vol. 40, №6. – P. 3969-3976.

390. Zywica, K. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction evoked by exercise echocardiography: prevalence and predictive factors in a prospective study / K. Zywica, R. Jenni, P.A. Pellikka [et al.] // Eur J Echocardiogr. – 2008. – Vol. 9, №5. – P. 665-671.

Таблица П1.1 – Отчет дискриминантного анализа 1 – дифференциальная диагностика ГНКМП. Общие примечания

Вывод создан		20-июн-2014 11:52:21
Комментарии		
Ввод	Активный набор данных	Набор данных1
	Фильтр	<нет>
	Толщина	<нет>
	Разделить файл	<нет>
	Кол-во строк в рабочем файле данных	130
Обработка пропущенных значений	Задание пропущенных	На стадии анализа пользовательские пропущенные значения обрабатываются как пропущенные.
	Использованные наблюдения	На стадии анализа используются наблюдения, не содержащие системных и пользовательских пропущенных значений в переменных-предикторах. Наблюдения с пользовательскими или системными пропущенными и лежащими вне диапазона значениями группирующей переменной исключаются всегда.

Редактор синтаксиса	DISCRIMINANT/GROUPS=гру ппа(1 2) /VARIABLES=ПОЛ ВОЗРАСТ Fc1 Fc2 Fc3 НРС ФП СТК Кард R1 R1S3 ST1 RaVLF STaVIF SV1 RV56 STV56 RV5SV1 RV1 SV2 RkSV1 SV5 RV5ПЖ RV1SV5П RaVR БПНПГ БЛНПГ КГЖ P2длит P2ампл Rotр Qпат Totр Ишемия ЧСС КДР КСР КДО КСО УО УИ МО СИ ФВ ТВЕРХд ТВЕРХс ЭксВерх Фувер ММЛЖ ИММЛЖ КДРППЖ КСРППЖ ТПСПЖд ТПСПЖс ЭксПСПЖ ФУПСПЖ ПКА РЛП1 РЛП2 ИЛП ДЗЛК EF МахVмк МахPGмк МахVтк МахPGтк МахVлж МахPGлж МахVao МахPGao МахVра МахPGра ФИР Тускмк1 Тзаммк1 МахVмк1 МахVмк2 ЕАМК ТЗССср ТМЖП ИОТ ОТС ФУСВ ФУМЖПер ФУЗСср ЭМЖПер ЭЗСср /ANALYSIS ALL /METHOD=MAHAL /FIN=3.84/FOUT=2.71 /PRIORS SIZE /HISTORY /STATISTICS=RAW TABLE
---------------------	---

		/PLOT=COMBINEDSEPARATE MAP/CLASSIFY=NONMISSIN G POOLED MEANSUB.
Ресурсы	Процессорное время	00 00:00:00,546
	Время вычислений	00 00:00:00,593
Предупреждения		
График COMBINED не доступен для одной дискриминантной функции.		
Невзвешенные наблюдения		N
Валидные		40
Исключенные	Пропущенные или лежащие вне диапазона коды группирующей переменной	0
	По крайней мере одна пропущенная дискриминантная переменная	90
	Оба групповых кода пропущены или лежат вне диапазона, и отсутствует по крайней мере одна дискриминантная переменная.	0
	Итого искл.	90
Всего набл.		130

Таблица П1.2. – Анализ 1. Пошаговые статистики

Введенные/исключенные переменные ^{a,b,c,d}									
Шаг	Введенные	Мин. D квадрат							
		Статистика	Между группами	Точное значение F					
				Статистика	ст.св1	ст.св2	Знч.		
1	KCO	1,876	1 и 2	18,010	1	38,000	,000		
2	STaVIF	5,234	1 и 2	24,464	2	37,000	,000		
3	RV1SV5п	7,123	1 и 2	21,595	3	36,000	,000		
4	MO	10,692	1 и 2	23,636	4	35,000	,000		
5	Fc1	12,928	1 и 2	22,209	5	34,000	,000		
6	ТПСПЖД	16,959	1 и 2	23,564	6	33,000	,000		
7	SV2	20,483	1 и 2	23,656	7	32,000	,000		
8	ЭМЖПср	26,163	1 и 2	25,612	8	31,000	,000		
На каждом шаге включается переменная, максимизирующая расстояние Махаланобиса между двумя ближайшими группами.									
а. Максимальное число шагов равно 174. б. Минимум частного F-включения равен 3.84. с. Максимум частного F-исключения равен 2.71. d. F уровень, толерантность или VIN недостаточны для дальнейших вычислений.									
Лямбда Уилкса									
Шаг	Число переменных	Лямбда	ст.св1	ст.св2	ст.св3	Точное значение F			
						Статистика	ст.св1	ст.св2	Знч.
1	1	,678	1	1	38	18,010	1	38,000	,000
2	2	,431	2	1	38	24,464	2	37,000	,000
3	3	,357	3	1	38	21,595	3	36,000	,000
4	4	,270	4	1	38	23,636	4	35,000	,000

5	5	,234	5	1	38	22,209	5	34,000	,000
6	6	,189	6	1	38	23,564	6	33,000	,000
7	7	,162	7	1	38	23,656	7	32,000	,000
8	8	,131	8	1	38	25,612	8	31,000	,000

Таблица П1.3 – Канонические дискриминантные функции

Собственные значения				
Функция	Собственное значение	% объясненной дисперсии	Кумулятивный %	Каноническая корреляция
1	6,610 ^a	100,0	100,0	,932
Лямбда Уилкса				
Проверка функции(й)	Лямбда Уилкса	Хи-квадрат	ст.св.	Знч.
1	,131	69,000	8	,000

Таблица П1.4 – Нормированные коэффициенты канонической дискриминантной функции

	Функция
Fc1	,672
STaVIF	1,231
SV2	-,745
RV1SV5П	1,091
KCO	-1,284
MO	,791
ТПСПЖд	,793
ЭМЖПср	,596
Коэффициенты канонической дискриминантной функции	
	Функция
Fc1	1,376
STaVIF	2,880
SV2	-2,792
RV1SV5П	2,422
KCO	-,069
MO	,043
ТПСПЖд	5,879
ЭМЖПср	2,760
(Константа)	-5,887
Ненормированные коэффициенты	

Таблица П1.5 – Функции в центроидах групп

группа	Функция		
1	2,046	2,05	1,246
2	-3,069	-3,07	-1,567
Ненормированные канонические дискриминантные функции вычислены в центроидах групп.		-0,51	-0,16

Таблица П1.6 – Классификационные статистики

Сводка классификации		
Обработано		130
Исключенные	Пропущенные или лежащие вне диапазона коды групп	0
	По крайней мере одна дискриминантная переменная пропущена.	0
Используется в выводе		130

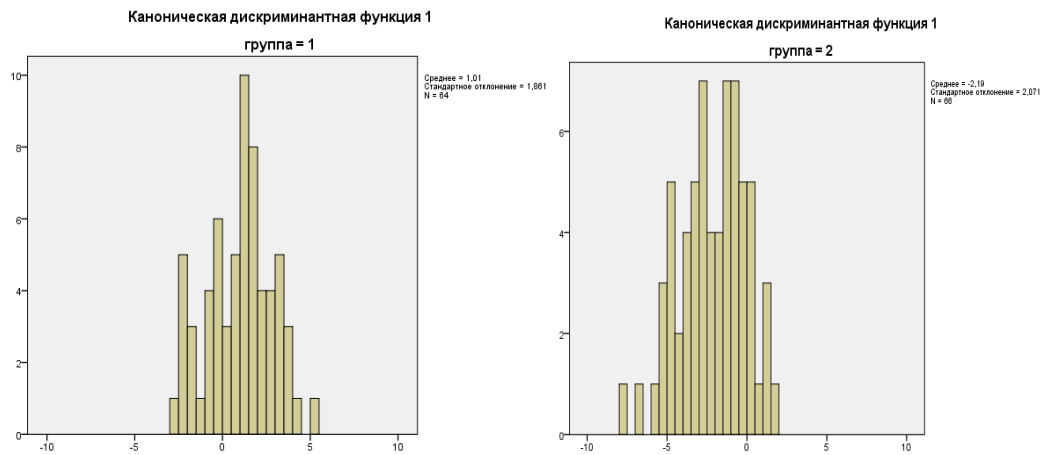


Рисунок П1.1. Графики для отдельных групп

Таблица П1.7 – Результаты классификации^а

		группа	Предсказанная принадлежность к группе		Итого
			1	2	
Исходные	Частота	1	51	13	64
		2	15	51	66
	%	1	79,7	20,3	100,0
		2	22,7	77,3	100,0

а. 78,5% исходных сгруппированных наблюдений классифицировано правильно.

Таблица П1.8 – Априорные вероятности для групп

группа	Априорные	Наблюдения, использованные в анализе	
		Невзвешенные	Взвешенные
1	,600	24	24,000
2	,400	16	16,000
Итого	1,000	40	40,000

Таблица П1.9 – Критерии диагностической эффективности предикторов
дифференциальной диагностики ГНКМП

Показатели	ОШ	95%ДИ ОШ
Диагн. модель	31,4 ±0,50	11,9 – 82,9
Сумма 3 балла	1,75 ±0,55	0,60 – 5,14
Сумма 4 балла	0,87 ±0,50	0,33 – 2,30
Сумма 5 баллов	1,27 ±0,51	0,47 – 3,45
Сумма 6 баллов	11,8 ±0,77	2,60 – 53,1
I ФК ХСН	2,44 ±0,38	1,15 – 5,18
Депрессия ST в aV1 (aVF)	19,8 ±0,48	7,72 – 50,8
SV1 ≤ 2 мм	1,03 ±1,02	0,14 – 7,56
RV1+SV5 ≥ 10,5 мм	14,4 ±0,64	4,07 – 50,7
КСО < 28 мл	2,02 ±0,39	0,95 – 4,33
МО < 5 л/мин	3,35 ±0,37	1,61 – 6,96
ТПСПЖд > 0,65 см	1,26 ±0,14	0,56 – 2,83
ЭМЖПер < 0,5 см	4,58 ±0,67	1,23 – 17,1

Таблица П1.10 – Критерии оценки значимости различий групп при сумме предикторов 6 баллов

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	14.784	$p < 0,01$
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	12.978	$p < 0,01$
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	16.712	$p < 0,01$
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.00014	$p < 0,05$
Критерии оценки силы связи между предиктором и группой		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий V Крамера	0.333	средняя
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.316	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.447	относительно сильная
Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.900	

Таблица П1.11 – Критерии оценки значимости различий групп при сумме предикторов 3 балла

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	1.069	$p > 0,05$
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	0.589	$p > 0,05$
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	1.080	$p > 0,05$
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.42504	$p > 0,05$
Критерии оценки силы связи между предиктором и группой		
Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий V Крамера	0.090	несущественная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.089	несущественная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.126	слабая
Абсолютный риск в основной группе (EER)	0.625	

Таблица П1. 12 – Сравнение клинических проявлений и данных ЭКГ в группах пациентов с ГНКМП и «вторичными» гипертрофиями миокарда при валидации модели

Параметр	ГНКМП (n = 30)	АГ и ИБС (n = 30)	χ^2	p
Количественный признак, Ме [P25;P75]				
Возраст, годы	42,0 [35;55]	48,0 [45;50]		0,74
Качественные признаки, число (доля) больных				
Мужчины/Женщины	14 (47%)/16 (53%)	20 (67%)/10 (33%)	2,44	>0,05
I ФК ХСН	16 (53%)	8 (27%)	4,44	<0,05
$SV_1(V_2) \leq 2$ мм	0	0	-	-
Депрессия ST и T (-) aVL-aVF	23 (77%)	4 (13%)	24,3	<0,01
$RV_1+SV_5 \geq 10,5$ мм	3 (10%)	0	3,16	>0,05

Таблица П1. 13 – Сравнение основных структурно-функциональных параметров в группах пациентов с ГНКМП и «вторичными» гипертрофиями миокарда при валидации модели, Ме [P25;P75]

Параметр	ГНКМП (n = 30)	АГ и ИБС (n = 30)	p
КДРЛЖ, см	4,70 [4,15;5,20]	5,16 [4,68;5,71]	0,01
КСО, мл	35,0 [16,0;51,0]	41,7 [30,5;56,6]	<0,01
МО, л/мин	5,01 [3,81;6,58]	5,77 [5,25;6,59]	0,08
ТЗСЛЖ, см	1,10 [1,00;1,35]	1,15 [1,00;1,20]	0,75
ТМЖП, см	2,10 [1,17;2,23]	1,46 [1,32;1,60]	<0,01
ИММЛЖ, г/м ²	188 [153;247]	180 [147;210]	0,65
ТПСПЖд, см	0,46 [0,40;0,60]	0,56 [0,46;0,52]	0,07
ЛП max, см	3,85 [3,28;4,43]	3,95 [3,50;4,20]	0,55
ЭМЖПср, см	0,73 [0,60;0,80]	0,75 [0,63;0,82]	0,47
ЭЗСср, см	1,11 [0,95;1,20]	1,13 [0,97;1,20]	0,39

Таблица П1. 14 – Основные результаты тестирования модели в группе
валидации (n = 60)

Показатель	Число
Истинно положительные	20
Ложно положительные	4
Истинно отрицательные	26
Ложно отрицательные	10
Чувствительность	67%
Специфичность	87%
Диагностическая точность	77%

Таблица П2.1 – Отчет дискриминантного анализа 2 – прогрессирование
ГНКМП. Дискриминантный анализ

Примечания		
Вывод создан		24-дек-2014 12:27:26
Комментарии		
Ввод	Данные	F:\Богданов 24-1.sav
	Активный набор данных	Набор данных1
	Фильтр	<нет>
	Толщина	<нет>
	Разделить файл	<нет>
	Кол-во строк в рабочем файле данных	64
Обработка пропущенных значений	Задание пропущенных	На стадии анализа пользовательские пропущенные значения обрабатываются как пропущенные.
	Использованные наблюдения	На стадии анализа используются наблюдения, не содержащие системных и пользовательских пропущенных значений в переменных-предикторах. Наблюдения с пользовательскими или системными пропущенными и лежащими вне диапазона значениями группирующей переменной исключаются всегда.

Редактор синтаксиса	<pre> DISCRIMINANT/GROUPS=Progr(01) /VARIABLES=sex age SHOKS NRS AF Ang Card R1 R1S3 ST1 RaVLF STaVIF SV1 RV56 STV56 RV5SV1 RV1 SV2 RkSV1 SV5 RV5RV RV1SV5Rigth RaVR RBB LBB CVH P2long P2ampl Qpat Tneg Ischem HRF EDLV ESLV EDVLV ESVLV LALVindex UO UI MO SI EF Apexd Apexsys ExApex Apexfract MMLV IMMLV RVd RVs RVWd RVWs ExRV FrRVW Ao LA1 LA2 ILA DZLK EFF MaxVmk MaxPGmk MaxVtk MaxPGtk MaxVlv MaxPGlv MaxVao MaxPGao MaxVpa MaxPGpa IVVRT Tuskmk1 Tzammk1 MaxVmk1 MaxVmk2 EAMK PWLV IVSd IOT OTC FSMF FrIVS FrPW ExIVS ExpW DDF Fc /ANALYSIS ALL/METHOD=MAHAL /FIN=3.84 /FOUT=2.71/PRIORS SIZE /HISTORY/STATISTICS=RAW TABLE /PLOT=COMBINED SEPARATE MAP /CLASSIFY=NONMISSING POOLED MEANSUB. </pre>
---------------------	---

Таблица П2.2 – Сводка результатов обработки наблюдений

Невзвешенные наблюдения		N	Процент
Валидные		24	37,5
Исключенные	Пропущенные или лежащие вне диапазона коды группирующей переменной	0	,0
	По крайней мере одна пропущенная дискриминантная переменная	40	62,5
	Оба групповых кода пропущены или лежат вне диапазона, и отсутствует по крайней мере одна дискриминантная переменная.	0	,0
	Итого искл.	40	62,5
Всего набл.		64	100,0

Таблица П2.3 – Анализ 1. Пошаговые статистики

Введенные/исключенные переменные ^{a,b,c,d}							
Шаг	Введенные	Мин. D квадрат					
		Статистика	Между группами	Точное значение F			
				Статистика	ст.св1	ст.св2	Знч.
1	NRS	,877	0 и 1	5,228	1	22,000	,032
2	ExRV	2,551	0 и 1	7,255	2	21,000	,004
3	AF	4,081	0 и 1	7,369	3	20,000	,002
4	S V1	6,739	0 и 1	8,670	4	19,000	,000
5	HRF	13,139	0 и 1	12,810	5	18,000	,000
6	MO	19,188	0 и 1	14,724	6	17,000	,000
7	ST1	28,042	0 и 1	17,360	7	16,000	,000
8	ILA	41,161	0 и 1	20,902	8	15,000	,000
На каждом шаге включается переменная, максимизирующая расстояние Махалонобиса между двумя ближайшими группами.							
а. Максимальное число шагов равно 174. б. Минимум частного F-включения равен 3.84. с. Максимум частного F-исключения равен 2.71. d. F уровень, толерантность или VIN недостаточны для дальнейших вычислений.							

Таблица П2. 4 – Лямбда Уилкса

Шаг	Число переменных	Лямбда	ст.с в1	ст.св 2	ст.св3	Точное значение F			
						Статистика	ст.с в1	ст.св2	Знч.
1	1	,808	1	1	22	5,228	1	22,000	,032
2	2	,591	2	1	22	7,255	2	21,000	,004
3	3	,475	3	1	22	7,369	3	20,000	,002
4	4	,354	4	1	22	8,670	4	19,000	,000
5	5	,219	5	1	22	12,810	5	18,000	,000
6	6	,161	6	1	22	14,724	6	17,000	,000
7	7	,116	7	1	22	17,360	7	16,000	,000
8	8	,082	8	1	22	20,902	8	15,000	,000

Таблица П2. 5 – Канонические дискриминантные функции

Собственные значения				
Функция	Собственное значение	% объясненной дисперсии	Кумулятивный %	Каноническая корреляция
1	11,148 ^a	100,0	100,0	,958

а. В анализе использовались первые 1 канонические дискриминантные функции.

Таблица П2. 6 – Лямбда Уилкса

Проверка функции(й)	Лямбда Уилкса	Хи-квадрат	ст.св.	Знч.
1	,082	44,949	8	,000

Таблица П2. 7 – Нормированные коэффициенты канонической дискриминантной функции

	Функция
NRS	1,870
AF	1,659
ST1	-,912
S V1	1,746
HRF	-1,344
MO	1,097
ExRV	-1,394
ILA	-,686

Таблица П2. 8 – Коэффициенты канонической дискриминантной функции

	Функция
NRS	4,040
AF	5,983
ST1	-1,780
S V1	5,392
HRF	-,117
MO	,046
ExRV	-6,901
ILA	-1,808
(Константа)	14,329

Таблица П2. 9 – Функции в центроидах групп

Progr	Функция
0	-3,475
1	2,941

Таблица П2. 10 – Ненормированные канонические дискриминантные функции вычислены в центроидах групп. Классификационные статистики

Сводка классификации			
Обработано		64	
Исключенные	Пропущенные или лежащие вне диапазона коды групп	0	
	По крайней мере одна дискриминантная переменная пропущена.	0	
Используется в выводе		64	
Априорные вероятности для групп			
Progr	Априорные	Наблюдения, использованные в анализе	
		Невзвешенные	Взвешенные
0	,458	11	11,000
1	,542	13	13,000
Итого	1,000	24	24,000

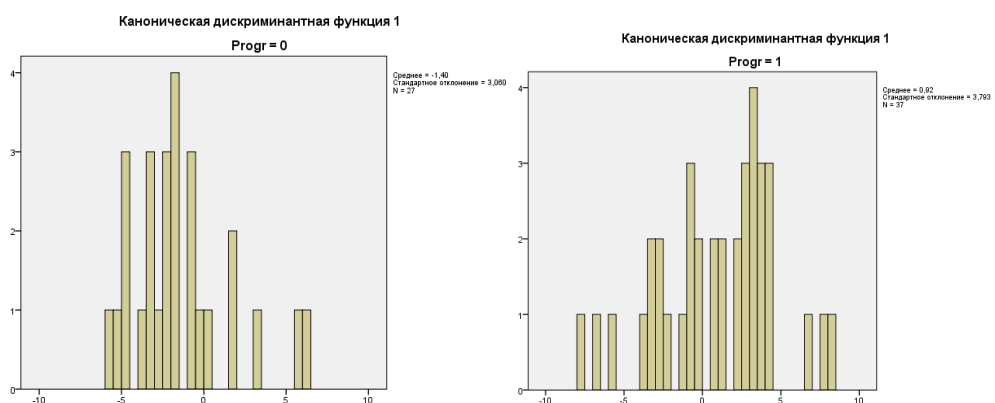


Рисунок П2.1. Графики для отдельных групп

Таблица П2. 11 – Результаты классификации^а

		Progr	Предсказанная принадлежность к группе		Итого
			0	1	
Исходные	Частота	0	21	6	27
		1	15	22	37
	%	0	77,8	22,2	100,0
		1	40,5	59,5	100,0

а. 67,2% исходных сгруппированных наблюдений классифицировано правильно

Таблица П2. 12 – Характеристика группы валидации модели (n = 30)

Клинические характеристики, число (доля) больных	
Мужчины/Женщины	17 (57%)/13 (43%)
Прогрессирование	16 (53%)
«Аритмические» жалобы (нарушения ритма)	11(37%)
ФП	4 (13%)
Клинические характеристики, числовые показатели, Me [P25;P75]	
Возраст, годы	45,0 [36,0;51,0]
ЧСС, уд/мин	65,5 [57,0;77,0]
ЭКГ-признаки, число (доля) больных	
$S_{V1(V2)} \leq 2$ мм	2 (6,7%)
Депрессия ST _T	13 (43%)
Структурно-функциональные параметры, Me [P25;P75]	
МО, л/мин	4,42 [3,66;5,19]
ЭПСДЖ, см	0,70 [0,55;0,80]
ИЛП, см/м ²	2,19 [1,86;2,34]
ТМЖП, см	1,85 [1,45;2,03]
ТЗСЛЖ, см	1,15 [1,03;1,26]
ИММЛЖ, см	163 [135;192]

Таблица П2. 13 – Основные результаты тестирования модели в группе валидации (n = 30)

Показатель	Число
Истинно положительные	10
Ложно положительные	2
Истинно отрицательные	12
Ложно отрицательные	6
Чувствительность	63%
Специфичность	86%
Диагностическая точность	73%