

БОГДАНОВ

Дмитрий Владимирович

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

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант

доктор медицинских наук,
профессор

Шапошник Игорь Иосифович

Официальные оппоненты:

Моисеев Валентин Сергеевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заведующий кафедрой факультетской терапии Медицинского института

Потешкина Наталия Георгиевна, д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, заведующая кафедрой общей терапии ФДПО

Заклязьминская Елена Валерьевна, д.м.н., ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», заведующая лабораторией медицинской генетики

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2016 г. в ____ часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17 и на сайте университета www.usma.ru, а с текстом автореферата – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak2.ed.gov.ru Автореферат разослан «__» _____ 2016 года

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.108.02,
доктор медицинских наук, профессор

Гришина Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

ГКМП – самая частая из так называемых «первичных» КМП. ГНКМП до сих пор малоизучена, несмотря на большую распространенность (Беленков Ю.Н. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011.392 с.) Мало исследованы особенности клиники ГНКМП, диагностические возможности ЭКГ покоя для ее выявления, результаты СМ ЭКГ при ГНКМП (Kawasaki T. et al. Holter monitoring and long-term prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology*. 2012.122:44-54). Практически отсутствуют данные об изменениях ВСР при ГНКМП, способные дать полезную информацию о механизмах развития аритмий и других клинических проявлений. Не исследованы связи переносимости нагрузок и ВСР при ГНКМП, взаимоотношения структурно-функциональных нарушений и результатов динамической нагрузки. ГНКМП мало изучена с точки зрения вариантов локализации ГЛЖ, изменений других отделов сердца, в том числе ЛП и ПЖ. Мало известны особенности нарушений сократимости миокарда при ГНКМП. Низкая подвижность зоны МЖП сочетается при ГНКМП с сохранной или повышенной ФВ (Ван Е.Ю. и др. Систолическая и диастолическая функция левого желудочка у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией). Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2013. №2. С. 28-34). Важно дальнейшее изучение диастолической функции при ГНКМП с точки зрения современных критериев, ее связи с другими проявлениями заболевания. Существующие дифференциально-диагностические признаки ГКМП не являются абсолютными (Elliott, P.M. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014. №35 (39). P. 2733-2779). Существенное практическое значение имеет дифференциальная диагностика ГНКМП и ГЛЖ при АГ и ИБС (Якушин С.С. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия и сочетанная кардиологическая патология: особенности диагностики и лечения. *Архивъ внутренней медицины*. 2011. №1. С.29-34). Результаты генетических исследований при ГКМП остаются неоднозначными (Maron V.J. et al. Hypertrophic cardiomyopathy: one gene... but many phenotypes. *Am J Cardiol*. 2014. 113(10). P.1772-3). Показана роль в развитии и течении ГКМП полиморфизмов генов RAS (Агеев, Ф.Т. и др. Гипертрофия левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой системы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008. Т.7, №2. С. 98-108). В связи с этим генетические исследования при ГКМП должны продолжаться с целью накопления фактического материала для последующих исследований.

Работ, где оценивались бы результаты длительного наблюдения больных с ГНКМП, относительно немного (Свечников Е.В. и др. Гипертрофическая необструктивная кардиомиопатия. *Уральский кардиологический журнал*. 2002; 1: 22-29). Выделены варианты течения ГКМП (Комиссарова С.М. и др., Национальные рекомендации «Диагностика и лечение первичной гипертрофической кардиомиопатии». Минск. 2010. 36 с), не отражающие в полной мере клинический

полиморфизм заболевания. Важно оценить возможное влияние рутинно используемого медикаментозного лечения на течение ГНКМП. Важнейшей задачей является разработка критериев дифференцированного подхода к больным ГНКМП в зависимости от особенностей течения заболевания.

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, С.М. Комиссарова, Н.С. Крылова, Т. Г. Вайханская, Е.А. Тихомирова, С.С. Якушин, М.Д. Смирнова и др. Из зарубежных авторов наиболее известны работы В.Ж. Maron, D.E.Wigle, J.F. Goodwin, P.M. Elliott, S. Ommen, J.V. Geske, P.Sorajja, I. Olivotto, G. Efthimiadis, P. Spirito, C.Autore и др. Работы большинства перечисленных исследователей рассматривали преимущественно проблему ГКМП в целом, мало затрагивая аспекты клиники, диагностики и течения ГНКМП, что и 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.

Методология и методы исследования

Изучаемые явления: ГНКМП, структурно-функциональные изменения, диагностика, прогноз, длительное наблюдение. Дизайн исследования: описательные исследования по типу «поперечного среза» (cross-section), сравнение групп «случай-контроль», по типу проспективного наблюдения без группы сравнения. Объект исследования: 102 пациента с ГНКМП, 26 – с ГОКМП. Контроль – 73 человека без кардиологической патологии, сравнение – 215 человек с ИБС и АГ. Методы исследования: сбор анамнеза, оценка выраженности ХСН в баллах ШОКС, физикальное

и неврологическое обследование, генетическая диагностика (ПЦР), NT-proBNP, ЭКГ покоя, ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ, тканевое доплеровское исследование, расчет дополнительных ЭхоКГ-показателей, 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.

Степень достоверности исследования

Достоверность результатов исследования обеспечена достаточным объемом выборки (102 пациента с ГНКМП, 26 больных ГОКМП, 215 больных с АГ и ИБС), применением современных методов исследования – ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ, тканевое доплеровское исследование, МРТ, СМ ЭКГ, исследование ВСР, КАГ, генетическая диагностика, 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 году, конгрессе «Российские дни сердца» 2014 и 2015 года, Конгрессе ОССН "Сердечная Недостаточность 2014", 1-м и 2-м Российско-Чешских медицинских форумах (Челябинск, 2006, 2008), IV съезде кардиологов УрФО (2009), Всероссийской науч.-практ.конф. с международным участием «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика» (СПб, 2011), VIII Международной науч.-практ.конф. «Внезапная смерть: от оценки риска к профилактике» (Москва, 2012), Межрегиональной науч.-практ.конф., посвящ. 85-летию со дня рожд. Л.А. Лещинского (Ижевск, 2011), Международной науч.-практ.конф. «Актуальные вопросы медицины XXI века» (Уфа, 2014), науч.-практ.конф. «Проблемы медицины в современных условиях» (Казань, 2014), «Инновационное развитие современной науки» (Уфа, 2015) и Международных науч.-практ.конф. «Эволюция современной науки» (Уфа, 2015) и «Новая наука: стратегии и вектор развития» (Стерлитамак, 2015); II-й, IV-й и V-й итоговых науч.-практ.конф. молодых ученых ЧелГМА (Челябинск, 2004, 2006, 2007), науч.-практ.конф. «Актуальные проблемы полипатий в клинической и профилактической медицине» (Челябинск, 2013), «О некоторых вопросах и проблемах современной медицины» (Челябинск, 2014), областной науч.-практ.конф. «Некоронарогенные поражения миокарда: современные взгляды на диагностику и лечение» (Челябинск, 2015).

Личный вклад автора

Автор 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 ОФД МАУЗ ОТКЗ ЧГКБ№1 при участии 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», ЭКГ-синхронизированную ОФЭКТ миокарда – в НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО «РЖД». Для инвазивных исследований сердца пациенты направлялись в ГБУЗ «ЧОКБ №1», а также ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России. Генетический анализ проводился на базе лаборатории ФГБОУ ВПО «Челябинский государственный университет» (канд. мед.наук Н.Е. Самышкина). Статистический анализ проведен соискателем лично.

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 ФВ 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, 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 ГЛЖ, уменьшение конечно-систолического объема ЛЖ и МО, гипертрофия передней стенки ЛЖ и снижение экскурсии МЖП.

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 ГНКМП.

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.

Внедрение результатов исследования в практику

По результатам диссертационного исследования получен патент РФ № 2567794 «Способ дифференциальной диагностики гипертрофической необструктивной кардиомиопатии и вторичных гипертрофий миокарда» и оформлена патентная заявка на полезную модель № 2014142443(068641) от 21.10.2015. Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику кардиологического отделения МАУЗ ОТКЗ «Челябинская городская клиническая больница №1», Челябинского областного кардиологического диспансера. Полученные данные используются при обучении ординаторов, интернов и студентов на кафедрах пропедевтики внутренних болезней, госпитальной терапии в ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава РФ.

Публикации

Соискатель имеет 134 опубликованные работы, из них по теме диссертации – 57, общим объёмом 13,44 печатных листов, в том числе 1 монография, 1 патент 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 и оформлена патентная заявка на полезную модель № 2014142443(068641) от 21.10.2015. 30 работ опубликованы в материалах и тезисах всероссийских и международных конференций; имеются 3 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Обследование больных в ходе выполнения работы осуществлялось в рамках диспансерного наблюдения указанной

группы, выполнявшегося в 2002–2014 годах. Исследование выполняли в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. 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 I этапа исследования – описательное исследование по типу «поперечного среза» (cross-section), сравнение групп «случай-контроль» (группы ГНКМП, ГОКМП, норма, АГ и/или ИБС). Для II этапа исследования – описательное исследование по типу проспективного наблюдения без группы сравнения. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

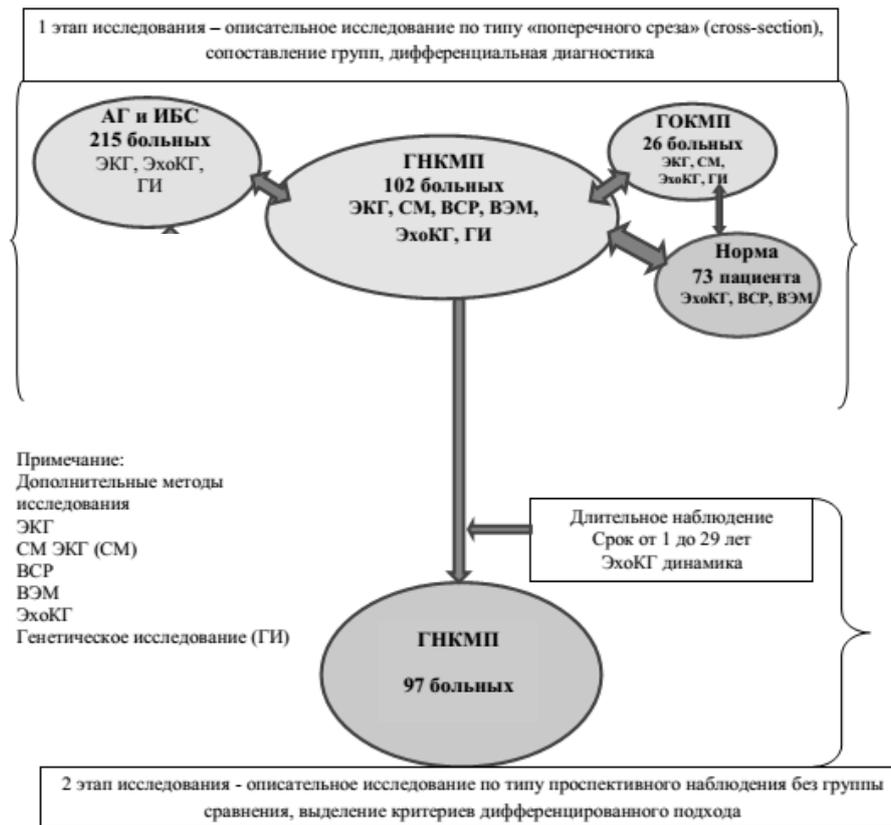


Рисунок 1. Дизайн исследования

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 выявлена у 12 (11 %) человек. По возрасту начала (выявления) заболевания: до 39 лет – 65 (64%) человек, ≥ 40 лет – 35 (36%) человек.

Первая группа сравнения: 26 больных с ГОКМП. 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 (Elliott, P.M. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J. 2014. №35 (39). P. 2733-2779; Клинические рекомендации по диагностике и лечению кардиомиопатий (гипертрофическая). Евразийский кардиологический журнал. 2014. №3. С. 4-23). Критерии включения – наличие признаков ГКМП: толщина миокарда ЛЖ $\geq 1,5$ см; отсутствие признаков других заболеваний, которые могли привести к гипертрофии (отсутствие объяснения

ее появления повышением нагрузки и давления); для ГНКМП – признаки ГКМП без обструкции желудочков ($ВТГ \leq 30$ мм рт. ст.); для ГОКМП – признаки ГКМП с $ВТГ > 30$ мм рт. ст. в покое или при провокации. Критерии невключения: признаки другой кардиологической патологии, способной привести к развитию гипертрофии и дисфункции ЛЖ, в том числе метаболических, митохондриальных, нервно-мышечных, инфильтративных, эндокринных заболеваний. Критерии исключения: выявление признаков другой кардиологической патологии в ходе обследования.

Группа контроля: 73 человека без кардиологической патологии, 45 мужчин и 28 женщин, средний возраст $35,6 \pm 11,2$ года, $M \pm \sigma$ (при сравнении с группой ГНКМП $p = 0,06$). Критерии включения: отсутствие объективных признаков кардиологической патологии и данных о занятии профессиональным спортом. Критерии невключения: признаки кардиологической патологии, указание на занятия профессиональным спортом. Критерии исключения – выявление признаков кардиологической патологии в ходе обследования.

Вторая группа сравнения: 215 пациентов без ГКМП: 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%), сочетание АГ и ИБС – у всех пациентов с ИБС. Из 140 пациентов с АГ ГБ I стадии имела место у 9 (6,5%) больных, II – у 129 (92%), III стадии при наличии перенесенного ОНМК – у 2 (1,5%). 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%). ХСН I ФК установлена у 46 (61%) человек, II ФК – у 22 (29%), III ФК – у 7 (10%). Диагноз ГБ и ИБС устанавливали согласно клиническим рекомендациям (Европейские клинические рекомендации. Сборник. М. Изд-во «Силиция-Полиграф», 2014. С. 47-180, 373-478). Для диагностики ИБС учитывали результаты нагрузочных проб, у 20 пациентов проводили КАГ. Критерий включения – наличие АГ и/или ИБС, возраст 18 – 65 лет. Критерии невключения: IV ФК ХСН и IV ФК стенокардии, ОКС, в том числе ОИМ, признаки другой кардиологической патологии, способной привести к развитию гипертрофии и дисфункции ЛЖ. Критерии исключения: выявление признаков другой кардиологической патологии в ходе обследования. В зависимости от поставленной задачи, производилась выборка из данной группы, подгруппы сравнения для различных методик исследования охарактеризованы ниже.

Исследование больных начинали со сбора подробного анамнеза. ФК ХСН устанавливали согласно существующим критериям (Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр). М. Изд. ОССН, 2013. 312 с). Применяли опросник ШОКС. Данная методика была избрана ввиду возможности ее оценки в динамике по анамнестическим данным, поскольку часть пациентов была обследована ретроспективно. Применяли также показатель среднего ФК ХСН в группах, рассчитанного как среднее арифметическое значений ФК ХСН пациентов группы. Использован также показатель «среднего числа жалоб», каждый вид

жалоб принимали за 1 балл и конкретный больной характеризовался суммой баллов. В 30 случаях ГНКМП проведено исследование содержания NT-proBNP. Использовали коммерческую тест-систему Roche CARDIAC proBNP+ 05533643 (Roche Diagnostics GmbH, Germany), кат.№ 05533643 199. Оценка результатов: исключение для ХСН: < 125 пг/мл; исключение для острой СН: < 300 пг/мл.

В клиническом фенотипе ГНКМП преобладали кардиалгии, эпизоды синкопальных состояний, нарушения ритма, стенокардия. Клиника ХСН проявлялась одышкой при различной степени физической нагрузки. 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. В качестве синдрома стенокардии рассматривали боли в грудной клетке, соответствующие общепринятым критериям типичной либо атипичной стенокардии (Европейские клинические рекомендации. Сборник. М. Изд-во «Силица-Полиграф», 2014. С. 373-478). Под «аритмическими» жалобами понимали неприятные ощущения, связанные с НРС – сердцебиения, перебои в работе сердца. 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).

Объективный осмотр проводили по общепринятой схеме. Всем больным проводили контроль АД по стандартной методике.

ЭКГ регистрировали на аппаратах “6-NEK” и “Mingograph”. Использованные ЭКГ-критерии представлены в таблице 1. При оценке информативности ЭКГ-критериев ГЛЖ использовали данные ЭКГ и ЭхоКГ 161 больного, из них 50 с ГНКМП (20 женщин и 30 мужчин, средний возраст – 44,6 ±2,20 года, М±σ), 111 – с ИБС и/или АГ из группы сравнения (56 женщин и 55 мужчин, средний возраст – 49,5 ±1,46 года, М±σ).

Таблица 1 – ЭКГ-критерии гипертрофии полостей сердца

Гипертрофия ЛП	2 из 4 критериев: (1) терминальная отрицательная фаза зубца P _{V1} , произведение глубины отрицательной фазы зубца P _{V1} на ее продолжительность ≥0,04 мВт·с.; (2) P _{II} >0,12 с; (3) индекс Макруза во II отведении (ИМ = P/(PQ - P)) ≥ 1,6; (4) P _{II} ≥ 3 мм.
ГЛЖ	R _{V5} +S _{V1} > 35 мм, Корнельский вольтажный индекс: R _{aVL} +S _{V3} > 28 мм (для мужчин) и > 20 мм (для женщин); Корнельское произведение: R _{aVL} +S _{V3} + (6 мм для женщин) x ширину QRS >2440 мм×мс; ↓ST ниже изолинии с формированием T (-) или (-/+) в отведениях V _{5,6} , I, aV _I ; R _{V5,6} >25 мм, R _I ≥15 мм, R _{aV1} ≥11 мм, R _I + S _{III} ≥25 мм, ВМЭН _{V5,6} > 0,05 с.
ПЖ	R _{V1} + S _{V5} ≥ 10,5 мм; R _{V1} ≥ 7 мм, S _{V5} ≥ 7мм, R _{aVR} > 4 мм; S _{V1(V2)} ≤ 2 мм, R _{V5(V6)} < 5 мм; ВМЭН _{V1} > 0,03 с, QRS _{V1} ≥ 0,09 с; отклонение ЭОС вправо, S - тип ЭКГ, смещение переходной зоны влево

СМ ЭКГ и исследование ВСР проводили при помощи системы Кардиотехника-4000 (ИНКАРТ, Россия). Определяли среднее количество любых нарушений ритма и проводимости и частоту эпизодов НРС за 24 часа, дневное и ночное время. СМ ЭКГ

проведено у 53 больных с ГНКМП, 10 – с ГОКМП. Из 53 больных с ГНКМП мужчин – 31(58%), женщин – 22 (42%) человека, средний возраст – $44,7 \pm 14,3$ года, $M \pm \sigma$.

При исследовании ВСР пациенты находились на обычном физиологическом режиме. Анализировали суточную запись ЭКГ за 24 часа, в дневное и ночное время. Пациентов с постоянной формой ФП исключали, при аритмиях анализировали сегменты записи без аномальных сокращений. Показатели временного анализа: SDNN (мс), крайние значения <50 мс; SDNNi (мс), крайние значения <20 мс; SDANN (мс), крайние значения <40 мс; SDANNi (мс); pNN50 (%), крайние значения $<10\%$; rMSSD (мс), крайние значения <15 мс. Данные крайние значения соответствуют «точкам разделения», при снижении параметров ВСР ниже которых отмечен рост риска смерти. Показатели спектрального или частотного анализа: TP (мс²), VLF (мс²), LF (мс²), HF (мс²). Рассчитывали LF/HF и ИЦ = (HF+LF)/VLF. Контроль для ВСР: 34 здоровых пациента из общей группы контроля, 14 женщин, 20 мужчин, средний возраст – $37,0 \pm 9,01$ года, $M \pm \sigma$. Учитывали нормативные данные основных показателей (Российские клинические рекомендации: сборник. 1-е изд. М.: Силицея-Полиграф, 2014.С. 74-80).

ЭхоКГ-исследование: аппараты Hewlett-Packard «SONOS 100CF» и Samsung MEDISON “EKO7 rus”. Применяли основные ЭхоКГ-позиции (Рыбакова М.К. и др., Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М. Издательский дом Видар-М. 2008. 512 с). В расчеты выносили максимальные значения толщины МЖП, ТПСЖ и ЗСЛЖ. В таблице 2 перечислены основные ЭхоКГ-параметры и число пациентов с ГНКМП, у которых они были исследованы.

У всех пациентов определяли ЛПmax, ЛПmin. У 69 больных с ГНКМП (мужчин – 44, женщин – 25) рассчитаны показатели функции ЛП. Рассчитывали КРЛП (индекс сферичности ЛП). У пациентов с рассчитанным Vmax определяли ИОЛП. ЛПmax $> 3,8$ см у женщин и >4 см у мужчин, ИЛП $\geq 2,30$ см/м², ПЖО >1 , ИОЛП >34 мл/м² считали увеличенными.

ЭхоКГ-исследование ПЖ проводили из левого парастернального доступа в позиции длинной оси ЛЖ, в М-режиме. Подробная оценка состояния ПЖ выполнена у 69 пациентов с ГНКМП (мужчин – 44, женщин – 25). Увеличение размеров ПЖ принимали при КДРПЖ $>2,9$ см, ТПСЖ $>0,5$ см.

ММЛЖ рассчитывали по формуле ASE. Рассчитывали ОТС, оценивали типы ремоделирования ЛЖ: 1 – норма, 2 – КГЛЖ (ОТС $\geq 0,45$, \uparrow ИММЛЖ), 3 – ЭГЛЖ (ОТС $< 0,45$, \uparrow ИММЛЖ), 4 – КРЛЖ (ОТС $\geq 0,45$, ИММЛЖ в норме). За норму ИММЛЖ принимали для мужчин <125 г/м², для женщин <110 г/м². Рассчитывали ИОТ. При его использовании также выделяли КГЛЖ (\uparrow ИММЛЖ, ИОТ $> 0,42$), ЭГЛЖ (\uparrow ИММЛЖ, ИОТ $\leq 0,42$) и КРЛЖ (ИОТ $>0,42$, ИММЛЖ в норме). Увеличенным считали ИММЛЖ ≥ 115 г/м² у мужчин и ≥ 95 г/м² у женщин.

Таблица 2 – Основные ЭхоКГ-параметры, исследованные при ГНКМП

Полость	Показатели	Число пациентов
---------	------------	-----------------

ЛП	ЛП _{max} , ЛП _{min} , ПЖО = ЛП _{max} /КДРЛЖ	102
	L _{max} , L _{min} , V _{max} , V _{min} ; ОО, ФО, %Da, КРЛП= ЛП max/ L _{max} , ИОЛП= V _{max} / площадь тела	69
ПЖ	КДРПЖ, ТПСПЖ, ТПСПЖс, КСРПЖ, 0,5КДРПЖ/ТПСПЖ	102
	Tc и Tr ПЖ, %T = (ТПСПЖс - ТПСПЖ)/ТПСПЖ*100%, ΔСП = (КДРПЖ - КСРПЖ)/КДРПЖ *100%	69
	Е/А ТК, скорость потока на ТК, скорость потока на ЛА	69
ЛЖ	КДРЛЖ, КСРЛЖ, ТМЖП (на разл. уровнях), ТВ, ТЗСЛЖ, КДО, КСО, УО, МО, ФВ, ММЛЖ, ИММЛЖ, ЭМЖП, ЭЗСЛЖ, КА = ТМЖП/ТЗСЛЖ, ОТС = (ТМЖП+ТЗСЛЖ)/КДРЛЖ, ИОТ = (2×ТЗСЛЖ)/КДРЛЖ, ФВ ЛЖ, ФУСВ	102
	ФУЗС и ФУМЖП, %Верх	74
	Е/А МК, ВИР ЛЖ, DT, S/D	90
	ВТГ ЛЖ, скорости и градиенты потоков	102
	e' МЖП, e' ЗСЛЖ, E/e'	20

Использовали классификацию локализации ГЛЖ при ГКМП, предложенную И.И. Шапошником: I тип – изолированная гипертрофия МЖП, II тип – гипертрофия МЖП и верхушки (сюда же включили апикальную форму ГНКМП), III тип – верхушка, МЖП, ЗСЛЖ (Шапошник И.И. Изучение взаимосвязей основных патогенетических факторов и клинической симптоматики при кардиомиопатиях. Результаты проспективного наблюдения за больными: автореф. дисс. д.м.н. Екатеринбург. 1994. 43 с). Для оценки выраженности ГЛЖ по шкале Wigle измеряли толщину стенок ЛЖ на различных уровнях – в области базальной части МЖП (ТМЖП1), папиллярных мышц (ТМЖП2), верхушки сердца (ТВ), 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 ≥3,0 см – 4 баллам. Гипертрофия миокарда в области ТМЖП2 добавляла 2 балла, в области верхушки – также 2 балла, в области ЗСЛЖ – 2 балла. Максимальная сумма – 10 баллов (Ciampi Q. et al., Effect of hypertrophy on left ventricular diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Heart Int. 2006. №2 (2). P.106).

ФВ ЛЖ рассчитывали по методике Симпсона, норма – ФВ ≥55%, значительное снижение – ФВ <30%. Для оценки систолической функции ЛЖ применяли показатель ФУСВ (Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Рос. кардиологический журн. 2012. №3 (95). С. 28-54):

$$\text{ФУСВ} = \frac{([\text{КДРЛЖ} + \text{ТМЖП}/2 + \text{ТЗСЛЖ}/2] - [\text{КСРЛЖ} + \text{ВО}])}{(\text{КДРЛЖ} + \text{ТМЖП}/2 + \text{ТЗСЛЖ}/2)} \times 100\%$$
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 данный параметр не применялся. Нормальные значения ФУСВ: 15-23% у женщин и 14-22% у мужчин. Снижение ФУСВ: <15% у женщин и <14% у мужчин. ФУСВ ≤10% – значительно снижена.

Допплер-ЭхоКГ выполняли с использованием датчика 2,5 МГц, в постоянно-волновом и импульсном режимах в стандартных позициях. ВТГ рассчитывали автоматически по пиковой скорости. Определяли основные параметры кровотока на клапанах. Соотношение пиков Е/А на МК рассчитали у 90 больных ГНКМП.

Глобальную диастолическую функцию оценивали путем измерения E/A МК, ВИР, DT, S/D (Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр). М. Изд. ОССН, 2013. 312 с). Типы ДДФ выделяли по соотношению данных параметров. При 1-м типе (замедление релаксации, гипертрофический тип): E/A МК < 1, ВИР > 100 мс, DT > 220 мс, S/D > 1; при 2-м типе (псевдонормальный тип): E/A МК = 1–2, ВИР = 70–100 мс, DT = 150–200 мс, S/D < 1; при 3-м типе (рестриктивный тип): E/A МК > 2, ВИР < 70 мс, DT < 150 мс, S/D < 1. 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 < 8 см/с, а со стороны боковой стенки ЛЖ < 10 см/с принималось за замедление расслабления. Отношение $E/e' > 15$ соответствовало высокому давлению заполнения ЛЖ, < 8 – нормальному давлению заполнения. При значениях E/e' от 8 до 15 учитывали дополнительные параметры (ИОЛП > 34 мл/м², соотношение E/A МК, его реакцию на пробу Вальсальвы). Применяли балльную систему оценки наличия ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Использовали большие (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 мужчин и 96 г/м² у женщин, ОТС > 0,45). При сумме ≥ 4 баллов (2 больших признака или 1 большой + 2 малых или 4 малых) – диагноз установлен; сумма 1-3 балла – ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ возможна, но необходим стресс-тест, 0 баллов – ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ исключена (Агеев Ф.Т. и др. Новые рекомендации по диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (диастолической сердечной недостаточности). ЖСН. 2013. Т.14. № 5 (79). С. 297-299).

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

ВЭМ проводили по стандартному протоколу непрерывной ступенчато-возрастающей нагрузки на велоэргометре «Siemens 380В», под непрерывным ЭКГ-контролем. ЭхоКГ выполняли в горизонтальном положении пациента перед нагрузкой и сразу после окончания ее последнего этапа (Стресс-эхокардиография: согласованное мнение экспертов Европейской эхокардиографической ассоциации. Росс. кард. журнал. 2012. 4 (102). Прил. 2: 28 с). Критерии прекращения нагрузки: достижение 75% возрастной ЧСС; непреодолимое утомление; \uparrow САД > 220 мм рт.ст., ДАД > 110 мм рт.ст.; \downarrow АД ниже исходного (в покое) уровня; появление потенциально опасных аритмий или нарушений проводимости; подъем или депрессия сегмента ST ≥ 2 мм от исходного уровня; развитие типичного приступа стенокардии; неврологической симптоматики. ВЭМ выполнена у 52 больных ГНКМП, из них мужчин – 30 (58%), женщин – 22 (42%), средний возраст $44,5 \pm 14,2$ года, $M \pm \sigma$. Контроль – 24 пациента из группы контроля, 9 женщин и 15 мужчин, средний возраст – 37,3 года, от 18 до 52 лет.

Для проведения дискриминантного анализа при дифференциальной диагностике ГНКМП использованы данные 64 пациентов с ГНКМП, 39 (61%) мужчин и 25 (39%) женщин, средний возраст $44,2 \pm 13,8$ года, $M \pm \sigma$. Отбор из основной группы больных ГНКМП осуществлялся по критерию наличия наибольшего числа измеренных ЭхоКГ-параметров. Группа сравнения – пациенты с ГБ и/или ИБС: 35 больных ГБ II стадии, 20 мужчин и 15 женщин, средний возраст – $52,9 \pm 11,0$ лет; 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. ХСН I ФК – у 15 человек, II ФК – у 7, III ФК – у 2. Сочетание ИБС и ГБ выявлено у 31 больного, у 7 – постинфарктный кардиосклероз. Все пациенты взяты из основной группы сравнения. Критерий включения: ТМЖП и/или ТЗСЛЖ $\geq 1,3$ см. Критерии невключения: IV ФК ХСН и IV ФК стенокардии, ОКС. Критерии исключения: выявление критериев невключения в ходе обследования, отсутствие выраженной ГЛЖ.

Методика динамического наблюдения: повторный осмотр больных с проведением физического и инструментального исследования. ЭхоКГ в динамике выполнялась одним и тем же врачом. Учитывали результаты первого и последнего исследования. Прогрессирование клиники заболевания принимали в случае появления новых клинических проявлений, либо усугублении существующих. О структурно-функциональном прогрессировании (динамике ЭхоКГ) речь шла при изменении линейного размера в динамике на $\geq 0,2$ см, для прочих показателей – при отличии более чем на 25%. Каждый больной за время наблюдения осмотрен от 2 до 4 раз. Наблюдение в динамике с повторным ЭхоКГ-исследованием удалось провести за 60 пациентами с ГНКМП. У 37 больных течение ГНКМП проанализировано на основании данных анамнеза (осмотрены и обследованы однократно). В результаты 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. 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 – $11,0 \pm 5,73$ года, $M \pm \sigma$ (от 1 до 29 лет).

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. 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.

Описание методик генетического исследования приведено в таблице 3. Генетические исследования проведены у 20 пациентов с ГКМП. ГНКМП имела место у 16 пациентов из 20 (в том числе в 1 случае – апикальная), у прочих – ГОКМП. Средний возраст больных $47,6 \pm 13,9$ года, $M \pm \sigma$. Из их числа мужчин – 10, женщин – 10. В 9 случаях отмечали клиническое прогрессирование заболевания. Критерии включения: критерии ГКМП, согласие на проведение генетического исследования. Критерий исключения – отказ от забора крови. Группа сравнения для генетического исследования: 88 больных с АГ и/или ИБС, мужчин – 40 (45%), женщин – 48 (55%). Критерии включения: наличие АГ и/или ИБС, возраст 18 – 65 лет, информированное согласие на забор крови в рамках исследования. У 9 пациентов имела место ГБ I стадии, у 41 – ГБ II стадии. ГБ III стадии на фоне сочетания ГБ и ИБС – у 36 пациентов, последствия ОНМК – у 2. Средний возраст – $52,6 \pm 10,1$ года, $M \pm \sigma$. Критерии исключения: отсутствие АГ и/или ИБС, возраст вне указанных значений, отказ от забора крови. Все больные заполняли лист добровольного информированного согласия перед проведением забора крови.

Таблица 3 – 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
MYN7 (G1816A) Val606Met (rs121913627)	ПЦР-РТ (НПФ "Литех", формат ПЦР и протокол амплификации как и АГТ, произведен на заказ)	GG – гомозигота по «дикому» аллелю; GA – гетерозигота; AA – гомозигота по мутантному аллелю

Статистическая обработка материала выполнена при помощи программ STATISTICA версии 8.0.359.0, SPSS Statistics версии 17.0.0, Microsoft Office Excel 2010. Использовали непараметрические критерии согласия, корреляционный, регрессионный анализ. Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%, решение о различии

групповых средних принимали при $p < 0,05$ (5%). Для параметров с распределением, отличным от нормального, приведена медиана и перцентили P25 и P75 (Me [P25;P75]). Прочие показатели представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – среднее квадратичное отклонение. В таблице 4 приведены основные статистические методики.

Таблица 4 – Основные статистические методики

Вид взаимосвязей	Метод
Независимые между собой группы	критерии Вальда-Вольфовица, Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова
≥ 3 независимых групп по количественным признакам	ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису и попарное сравнение - тест Манна-Уитни с поправкой Бонферрони
Групповые средние в динамике	критерий знаков и критерий знаковых рангов Уилкоксона
Относительные величины	критерий χ^2 с поправкой Йетса
Корреляционные зависимости	коэффициенты ранговой корреляции, значимые статистики соответствовали коэффициенту ранговой корреляции $r > 0,362$, $p < 0,05$

Рассчитывали также ОР и ОШ по общепринятым формулам, результат в таблицах приведен в виде: ОР (либо ОШ) \pm стандартная ошибка, а также 95%ДИ. Для описания взаимосвязей между различными зависимыми показателями выполняли регрессионный анализ. Для построения математических моделей использовали методику пошагового дискриминантного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинические данные и ЭКГ покоя. Клиническая характеристика 102 больных ГНКМП при исходном осмотре представлена на рисунке 2.

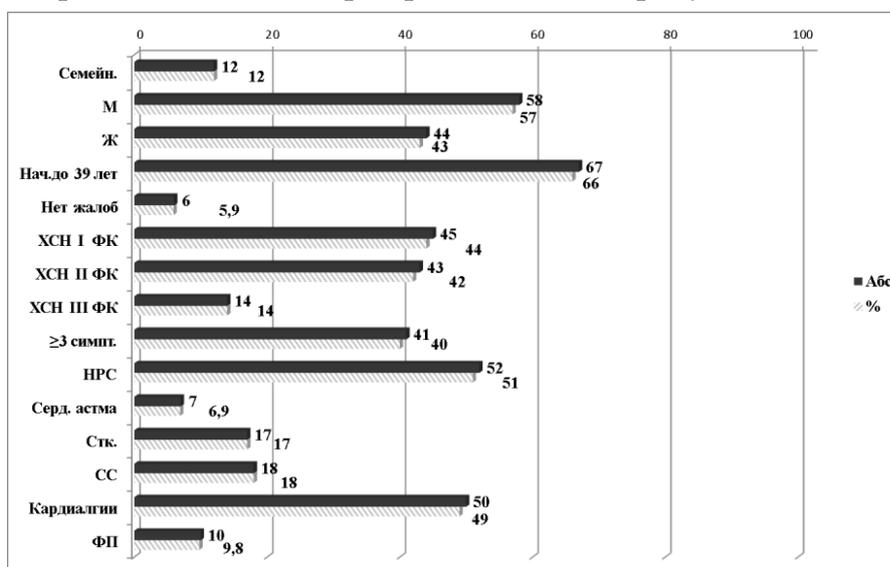


Рисунок 2. Клиническая характеристика 102 больных ГНКМП.

Среди клинических проявлений преобладал аритмический синдром. ХСН отличалась невысокой тяжестью. У половины больных отмечены кардиалгии. Истинно бессимптомными были 6 пациентов.

ЭКГ-признаки ГЛЖ отмечены у 45% пациентов, преобладающими изменениями оказались нарушения реполяризации, атипичные зубцы Q, признаки ГЛП. У 31% больных отмечены ЭКГ-признаки ГПЖ. Ни в одном случае при ГНКМП не выявлено нормальной ЭКГ. С учетом наличия при ГНКМП ЭКГ-признаков ГПЖ наиболее значимыми ЭКГ-критериями ГНКМП можно считать следующие (рисунок 3):

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 \times 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 3. ЭКГ-скрининг ГНКМП.

СМ ЭКГ и исследование ВСП при ГНКМП. Проведено сравнение параметров ВСП у здоровых лиц и больных ГНКМП (таблица 5). ГНКМП отличалась от группы контроля снижением мощности симпатического спектра и ИЦ как в дневное время, так и за сутки. Для выявления взаимосвязей между результатами СМ ЭКГ и показателями ВСП выполнен корреляционный анализ (таблица 6). Выявлена прямую корреляцию между частотой ЖЭС в час ночью и LF – более высокая мощность симпатического спектра соответствовала большей частоте ЖЭС ночью. Для частоты НЖЭ обнаружены обратные корреляции с мощностью высокочастотного (парасимпатического) спектра и мощностью очень низких (гуморальных) частот. Это может косвенно отражать роль симпатической стимуляции в развитии НЖЭ.

Таблица 5 – Показатели ВСП в контрольной группе и у больных ГНКМП, рассчитанные за длительные промежутки времени (только при $p < 0,05$)

Параметр ВСП	Контроль (n=34)	ГНКМП (n=53)	p
	Сутки		
LF, мс ² , M \pm σ	659 \pm 65,5	540 \pm 65,8	0,01
ИЦ сутки, отн.ед., Me [P25;P75]	0,47 [0,37;0,55]	0,36 [0,29;0,51]	0,02
День			
LFдень, мс ² , M \pm σ	633 \pm 70,2	589 \pm 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 6 – Корреляции между показателями СМ ЭКГ и ВСП

Показатели	Коэффициент корреляции для $p < 0,05$
Частота НЖЭ в час днем и HF сутки	-0,450
Частота НЖЭ за сутки и VLF сутки	- 0,453
Частота ЖЭС в час ночью и LFсутки	0,391

Оценивали количество пациентов с ГНКМП с наличием нижних границ ВСР (таблица 7). У 62,2 % пациентов хотя бы по одному из основных параметров ВСР были выявлены значения ниже «точки разделения» риска смерти.

Таблица 7 – Пациенты с нижними 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 < 40 мс	0	0
Всего пациентов с низкими показателями ВСР	33	62,2

Проведено сравнение основных клинических, структурно-функциональных параметров и данных СМ ЭКГ у больных с низкими и сохранными значениями ВСР (таблица 8).

Таблица 8 – Сравнение основных клинических и инструментальных показателей в зависимости от наличия снижения параметров ВСР

Параметр	Снижение ВСР (n=33)	Сохранный ВСР (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
Скорость потока ЛА, см/с	89,3 \pm 14,5	103 \pm 17,0	0,02

Снижению показателей ВСР ниже «точки разделения» сопутствовали более выраженные клинические проявления. Пациенты со сниженными основными показателями ВСР характеризовались большим числом ЖЭС, более низкой фракцией выброса и скоростью потока на ЛА. Для увеличения ТМЖП > 2 см и снижения ВСР выявлена прямая корреляция ($r = 0,481$, $p < 0,05$). Итак, у 62% больных ГНКМП имело место снижение основных показателей ВСР ниже «точек разделения», что сопровождалось большей выраженностью клинических проявлений и структурно-функциональных нарушений.

Переносимость динамической физической нагрузки при ГНКМП. В таблице 9 представлена толерантность к нагрузке, а также ЧСС на высоте нагрузки у больных ГНКМП и в контрольной группе.

Таблица 9 – 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	0,00
Длительность ВЭМ, мин	8,49 \pm 0,45	12,8 \pm 0,64	0,00
ЧСС, уд/мин	144 \pm 2,85	161 \pm 13,6	0,00

Переносимость нагрузки при ГНКМП была ниже, чем в группе контроля. Проведен корреляционный анализ для оценки взаимосвязей мощности и длительности ВЭМ с клиническими проявлениями и структурно-функциональными параметрами при ГНКМП (таблица 10).

Таблица 10 – 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

Переносимость нагрузки ожидаемо снижалась при большей выраженности ХСН. Большой ИЛП соответствовал меньшей толерантности к нагрузке, большая ФУСВ – большей толерантности к нагрузке.

Проведен корреляционный анализ с целью выявления взаимосвязи между мощностью ВЭМ и параметрами ВСР при ГНКМП (таблица 11).

Таблица 11 – Корреляция показателей ВСР с мощностью выполненной ВЭМ при ГНКМП ($p < 0,05$)

Параметр ВСР	Мощность ВЭМ, Вт
VLF сутки, $мс^2$	0,394
LFсутки, $мс^2$	0,397
TPсутки, $мс^2$	0,400
SDNNсутки, мс	0,370
LF/HFсутки	0,420
LF/HF день	0,458

Преобладание в структуре спектра ВСР гуморальной и симпатической составляющей соответствовало большей переносимости ВЭМ. Высокое симпатовагальное соотношение коррелировало с мощностью ВЭМ. В целом это свидетельствует о том, что сбалансированность параметров ВСР может соответствовать лучшей переносимости ВЭМ при ГНКМП.

Локализация гипертрофии и типы ремоделирования миокарда при ГНКМП. Проанализировали распространенность типов локализации ГЛЖ в исследуемой группе (рисунок 4). Примерно в 60% случаев имел место I тип локализации ГЛЖ (только МЖП), более распространенная гипертрофия (МЖП и верхушка, а также захват ЗСЛЖ) имела место примерно у 40% пациентов.

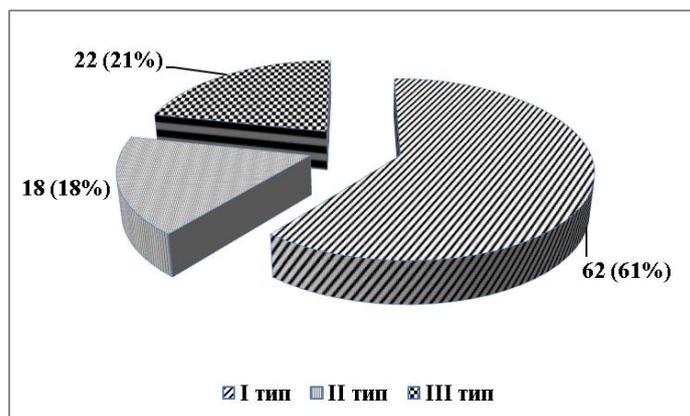


Рисунок 4. Типы локализации ГЛЖ при ГНКМП

В таблице 12 представлены структурно-функциональные параметры при трех типах локализации ГЛЖ. I тип отличала наибольшая асимметрия ГЛЖ, наименее выраженная ГПЖ и наименьшая ММЛЖ. Для II типа был характерен наибольший ИКДРЛЖ. III тип характеризовался наибольшей ГПЖ и ММЛЖ, наименьшими размерами полости ЛЖ, выраженным увеличением ЛП, наименьшей подвижностью стенок ЛЖ, что предполагало нарушения сократимости.

Таблица 12 – 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 [P25;P75]	306 [240;366]	327 [283;401]	392 [318;512]* ¹⁻³
ФУСВ, %, Ме [P25;P75]	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	3,57 ±0,72	3,85 ±0,54	4,25 ±1,00* ¹⁻³
Индекс КДРЛЖ, см/м ²	2,59 ±0,34	2,66 ±0,35* ¹⁻²	2,33 ±0,34* ¹⁻³

Примечание: «*» – p<0,05, «1-2» – сравнение 1 и 2 группы, «1-3» – сравнение 1 и 3 группы.

Оценивали выраженность ГЛЖ по шкале Wigle при ГНКМП и ГОКМП (таблица 13).

Таблица 13 – Выраженность гипертрофии миокарда в баллах при ГНКМП и ГОКМП

Группа	ТМЖП1	ТМЖП2	ТВ	ТЗСЛЖ	Сумма
ГНКМП (n=97)	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	0,04	0,35	0,35	0,82	0,22

При ГНКМП ниже, чем при ГОКМП, оказалась выраженность гипертрофии базальной части МЖП. Это может свидетельствовать о роли гипертрофии верхней трети МЖП в развитии обструкции выносящего тракта ЛЖ. Следует отметить, что при ГНКМП имела место асимметрия ГЛЖ: при ГОКМП КА составил 1,80 ±0,10, при ГНКМП – 1,66 ±0,06, М±σ, p = 0,11.

Рассчитывали показатели ОТС и ИОТ и определяли варианты ремоделирования ЛЖ (рисунок 5).

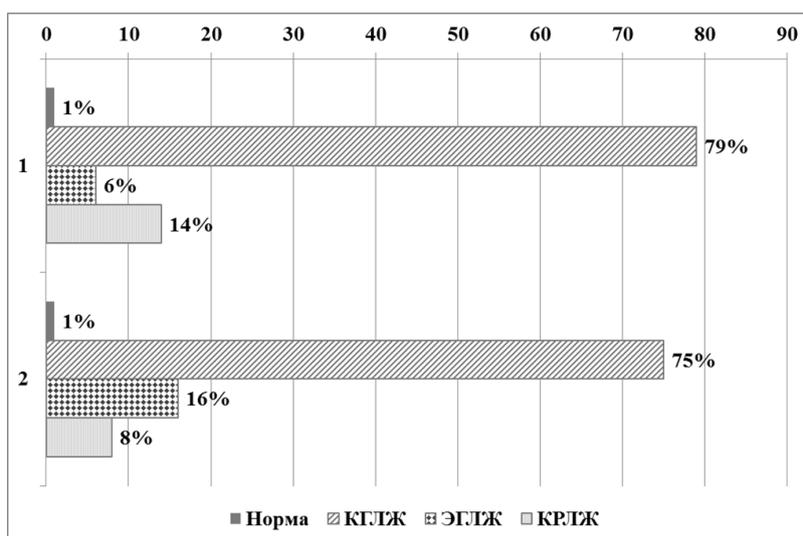


Рисунок 5. Сравнение распределения вариантов ремоделирования миокарда при ГНКМП при двух способах расчета типа ремоделирования: 1 – по ОТС, 2 – по ИОТ.

Наиболее часто при ГНКМП выявлена КГЛЖ с выраженной асимметрией. На втором месте по частоте отмечено концентрическое ремоделирование. Нормальная геометрия миокарда обнаружена у 1 больного при апикальной форме. При расчете по показателю ИОТ произошло увеличение числа пациентов с ЭГЛЖ за счет уменьшения объема групп с концентрическими типами ремоделирования. Можно предполагать гипердиагностику ЭГЛЖ при использовании показателя ИОТ, не учитывающего ТМЖП. В действительности, у 15 из 17 пациентов этой подгруппы КА превышал 1,5, а в 8 случаях был больше 2. Вызывает сомнения наличие у таких пациентов истинного эксцентрического ремоделирования. При ГНКМП целесообразно, по-видимому, использовать для оценки ремоделирования показатель ОТС в сочетании с расчетом КА и измерением толщины стенок ЛЖ на разных уровнях.

Изменения левого предсердия и правого желудочка при ГНКМП. В общей группе из 102 пациентов с ГНКМП увеличение ЛП обнаружено в 37 (36%) случаях, из них более 4,29 см – в 20 (20%) случаев, более 4,70 см – в 12 (12%) случаев. ИЛП $\geq 2,30$ см/м² обнаружен в 30 (29%) случаях, более 1,99 см/м² – в 52 (50%) случаев, ПЖО >1 – в 19 (19%) случаев. Проведено сравнение структурно-функциональных параметров ЛП у 69 пациентов с ГНКМП и в норме (таблица 14).

Поперечные размеры ЛП и его объемы оказались выше при ГНКМП. Функция ЛП при ГНКМП оказалась сниженной – степень укорочения и ФО ниже нормы. При ГНКМП имело место ремоделирование ЛП – увеличение поперечных размеров со снижением продольных, сопровождающееся снижением сократимости. Для оценки этого процесса использован показатель КРЛП. В норме он составил в среднем $0,38 \pm 0,01$, при ГНКМП – $0,61 \pm 0,02$ ($p = 0,02$), что доказывает наличие выраженного ремоделирования ЛП.

Таблица 14 – Структурно- функциональные показатели ЛП в норме 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

Увеличение ИОЛП >34 мл/м² выявлено в 13 (19%) случаях из 69. При выполнении корреляционного анализа обнаружены прямые корреляции для увеличения ИОЛП и наличия сердечной астмы ($r = 0,580$ при $p < 0,05$), для увеличения ИОЛП, синкопальных состояний и стенокардии (в обоих случаях $r = 0,640$ при $p < 0,05$), для ФП и увеличения ИОЛП ($r = 0,700$ при $p < 0,05$). Для показателя ПЖО обнаружены корреляции с рядом клинических и структурно-функциональных параметров (таблица 15). Обнаружена слабая, но достоверная прямая корреляция между ПЖО, стажем заболевания и ФК ХСН при ГНКМП.

Таблица 15 – Корреляция между ПЖО и рядом клинических и структурно-функциональных показателей при ГНКМП

Параметр	Коэффициент корреляции при $p < 0,05$
Длительность заболевания	0,530
Функциональный класс ХСН	0,510
ТМЖП	0,430
ОТС	0,610
КА	0,370
ИОТ	0,590
ФУСВ	-0,570

Наличие корреляционной взаимосвязи показателей ОТС, ИОТ и ФУСВ с ПЖО могло быть связано как с влиянием выраженности гипертрофии и снижения сократимости ЛЖ на увеличение ЛП, так и с тем, что размер ЛЖ входит в расчетную формулу всех перечисленных параметров. Большой интерес представляла слабая прямая корреляция между ТМЖП и КА с одной стороны и ПЖО – с другой. В данном случае можно предполагать влияние выраженности ГЛЖ на размеры ЛП.

Проведено сравнение основных структурно-функциональных показателей ПЖ в контрольной группе (30 человек) и у 69 больных ГНКМП с наиболее полной оценкой функции ПЖ (таблица 16). При ГНКМП имела место преимущественно гипертрофия передней стенки ПЖ с нарушением локальной диастолической и систолической функции. Увеличение ТПСЖ выявлено у 35 (50%) из 69 больных ГНКМП, увеличение КДРПЖ – у 6 (9%), снижение %Т – у 52 (75,3%) пациентов.

Для выявления связи изменений ПЖ с изменениями других отделов сердца проведено сравнение основных структурно-функциональных параметров сердца при наличии и отсутствии ГПЖ (таблица 17).

Таблица 16 – Структурно - функциональные показатели ПЖ 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
ТПСПЖ, см	0,43 ± 0,02	0,53 ± 0,01	0,00
Тр ПЖ, с	0,19 ± 0,01	0,22 ± 0,01	0,03
КДРПЖ/КДРЛЖ, отн.ед.	0,32 ± 0,02	0,37 ± 0,02	0,04
Δ СП, %	36,6 ± 1,68	41,6 ± 1,60	0,04
%Т	132,3 ± 6,30	95,8 ± 4,61	0,00
0,5КДРПЖ/ТПСПЖ, отн.ед.	1,96 ± 0,09	1,66 ± 0,06	0,00

Таблица 17 – Структурно-функциональные параметры в зависимости от наличия гипертрофии ПЖ при ГНКМП ($M \pm \sigma$)

Параметр	Гипертрофия ПЖ (n= 35)	Нет гипертрофии ПЖ (n= 34)	p
ТЗСЛЖд, см	1,21 ± 0,02	1,07 ± 0,03	0,00
ТМЖПЗ, см	1,56 ± 0,06	1,32 ± 0,06	0,00
ТВ, см	1,44 ± 0,06	1,22 ± 0,04	0,01
ММЛЖ, г	339 ± 14,1	286 ± 18,6	0,02
ТПСПЖ, см	0,62 ± 0,02	0,44 ± 0,01	0,00
ТПСПЖс, см	1,08 ± 0,03	0,93 ± 0,03	0,00
КДРПЖ, см	1,88 ± 0,01	1,53 ± 0,06	0,00

Гипертрофия передней стенки ПЖ сопровождалась более выраженной ГЛЖ. Это доказывалась большая ММЛЖ при наличии ГПЖ. Особенно характерным для этих больных оказалось утолщение нижней части МЖП, верхушки и ТЗСЛЖ. Таким образом, не исключена связь поражения ПЖ с распространенностью гипертрофии миокарда ЛЖ – ПЖ вовлекался в гипертрофию при поражении преимущественно нижней части МЖП и верхушки.

Нарушения сократимости левого желудочка при ГНКМП. В таблице 18 представлена распространенность нарушений систолической функции при ГНКМП.

Таблица 18 – Фракция выброса ЛЖ и ФУСВ при ГНКМП

Группа	ФУСВ норма	ФУСВ снижена	ФУСВ ≤10%	ФВ ≤54%	ФВ <30%
ГНКМП (n=102)	38 (37%)	64 (63%)	19 (19%)	8 (7,8%)	1(1,0%)

При ГНКМП снижение ФУСВ обнаружено у 63% больных, у 19% имело место значительное снижение данного параметра. Лишь у 8 больных с ГНКМП при этом была снижена и ФВЛЖ. В таблице 19 представлены средние значения основных показателей сократительной функции при ГНКМП и в норме. ГНКМП отличало снижение ФУСВ и сократимости стенок при сохранной ФВ. Проведен корреляционный анализ для оценки связи ФУСВ с прочими показателями сократительной функции. Из расчета убраны случаи с ФВ ≤54%. Выявлена прямая корреляционная связь между ФУСВ и ФУМЖП, $r = 0,488$, $p < 0,05$. Данную связь нельзя объяснить особенностями расчета показателей, связь ФУСВ с параметрами подвижности ЗСЛЖ корреляционным анализом не выявлена. С учетом сложности расчета ФУСВ в ряде случаев, вероятно,

возможно использование более простого показателя фракции утолщения стенки для приблизительной оценки нарушений систолической функции.

Таблица 19 – 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±σ	69,3 ±11,0	69,1±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±σ	0,69 ±0,19	0,71 ±0,11	0,88
ЭЗСЛЖ, см, M±σ	1,11±0,20	0,88 ±0,10	0,04

Проведено сравнение клинических проявлений у пациентов с сохранной и сниженной ФУСВ (таблица 20). Из сравнения исключены пациенты с ФВ ЛЖ ≤54%. Снижение ФУСВ соответствовало большей выраженности ХСН и большему числу жалоб, то есть сократительная дисфункция при ГНКМП не была вполне бессимптомной.

Таблица 20 – Клинические проявления в зависимости от нарушения сократительной функции (M±σ)

Показатель	ГНКМП (n=89)		p
	ФУСВ снижена (n=41)	ФУСВ в норме (n=48)	
Число жалоб	2,61±1,30	1,83±1,36	0,01
Средний ФК ХСН	1,71±0,72	1,35±0,79	0,04
ШОКС, баллы	1,97±1,22	1,33±1,10	0,01

Итак, при ГНКМП в 63% случаев имело место снижение сократительной функции ЛЖ, рассчитанное по показателю ФУСВ. Снижение ФУСВ при ГНКМП лишь у 8 больных из 62 сопровождалось снижением ФВ ЛЖ. Данные нарушения преимущественно были связаны со снижением сократимости МЖП и соответствовали большему числу жалоб и большей выраженности ХСН.

Диастолическая дисфункция при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии. Проведена оценка наличия диастолической дисфункции (ДДФ) ЛЖ при ГНКМП (рисунок 6). Выделяли гипертрофический тип трансмитрального потока (1 тип ДДФ), «псевдонормальный» (2 тип ДДФ) и рестриктивный (3 тип ДДФ). Преобладал гипертрофический тип. В одном случае при рестриктивном типе ДДФ имело место снижение ФВ до 39,3%. У 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. III ФК ХСН не выявлен у пациентов без ДДФ ЛЖ.

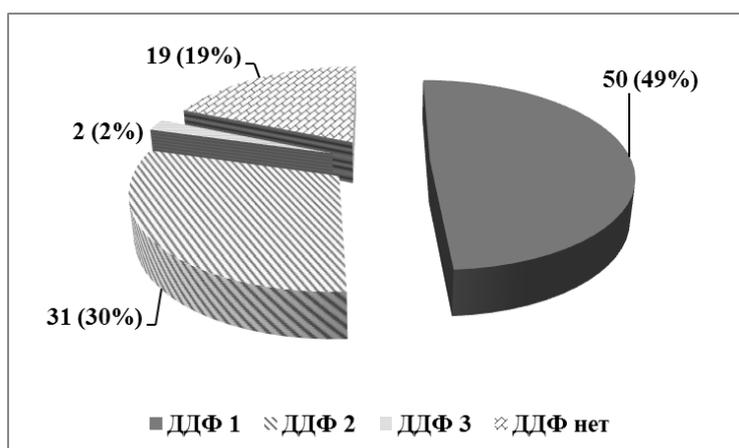


Рисунок 6. Типы диастолической дисфункции при ГНКМП

Проведено сравнение структурно-функциональных параметров при ГНКМП у пациентов с отсутствием ДДФ и с ДДФ 1 и 2 типа (таблица 21).

Таблица 21 – Некоторые структурно-функциональные параметры в зависимости от типа диастолической дисфункции ЛЖ при ГНКМП ($M \pm \sigma$)

Параметр	Нет ДДФ (n=17)	ДДФ 1 (n=47)	ДДФ 2 (n=31)
КА, отн.ед.	1,60 ± 0,10	1,81 ± 0,09* ¹⁻²	1,46 ± 0,07
Индекс КДРЛЖ, см/м ²	2,67 ± 0,07	2,57 ± 0,06* ⁰⁻¹	2,49 ± 0,06* ⁰⁻²
ПЖО, отн.ед.	0,75 ± 0,04	0,81 ± 0,03	0,85 ± 0,03
ТПСПЖ, см	0,46 ± 0,03	0,51 ± 0,02	0,54 ± 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.

КА был наибольшим у пациентов с I типом ДДФ, индекс КДРЛЖ – при отсутствии ДДФ. Для прочих параметров отличий не обнаружено, хотя для «псевдонормального» типа отмечены большие ПЖО и ТПСЖ.

При тканевой доплерографии у 20 пациентов снижение e' МЖП < 8 см/с выявлено в 17 случаях, снижение e' ЛЖ < 10 см/с – в 11, уменьшение усредненного e' < 9 см/с – в 12, увеличение соотношения $E/e' > 15$ – в 10. В 69 случаях у пациентов проведена оценка наличия ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ по балльной системе. У 2 пациенток сумма баллов оказалась равна 0. В 13 случаях сумма баллов составляла ≥ 4 , что подтверждало наличие ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. У прочих 54 больных сумма баллов составляла от 2 до 3, что соответствовало «серой зоне».

В заключение проведена оценка соотношения систолической и диастолической дисфункции при ГНКМП. У 64 пациентов выявлено снижение ФУСВ. При этом у 58 из 64 больных имели место нарушения диастолической функции. Итак, в 91% случаев нарушения сократимости по показателю ФУСВ при ГНКМП сочетались с диастолической дисфункцией.

Генетические исследования при гипертрофической кардиомиопатии, АГ и ИБС. При проведении генетического анализа получены следующие результаты (таблица 22). Преобладающим генотипом для исследуемого полиморфизма гена АГТ явился T174T, для гена АПФ – ACE I/D. D-аллель выявлен в 80 (69%) случаях. Генотип T174M (гетерозигота) выявлен в 2 случаях при ГНКМП (у членов одной семьи

– брата и сестры). В 2 случаях, только при ИБС и АГ, выявлен генотип М174М. При ГКМП генотип Т174М обнаружен в 2 случаях, при АГ и/или ИБС – в 22 случаях ($p>0,05$). Для полиморфизмов гена АПФ статистически значимых различий между группами не выявлено.

Таблица 22 – Выявление полиморфизмов генов АГТ и АПФ в исследованной группе

	ИБС, АГ (n = 88)	ГКМП (n = 20)
Генотип Т174М	22 (25%)	2 (10%)
Генотип Т174Т	64 (73%)	18 (90%)
Генотип М174М	2 (2,3%)	0
Генотип ACE D/D	28 (32%)	4 (20%)
Генотип ACE I/D	31 (35%)	12 (60%)
D - аллель	59 (67%)	17 (85%)
Генотип ACE I/I	28 (32%)	3 (15%)
I- аллель	59 (67%)	16 (80%)

Проведен корреляционный анализ для выявления возможной взаимосвязи между наличием изучаемых генных полиморфизмов и рядом структурно-функциональных параметров при ГКМП (таблица 23).

Таблица 23 – Корреляционная взаимосвязь между полиморфизмами генов АГТ и АПФ и структурно-функциональными параметрами при ГКМП

Параметр	Коэффициент корреляции при $p<0,05$
Для полиморфизма Т174М 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

При ГКМП обнаружена прямая корреляция наличия полиморфизма Т174М гена АГТ со снижением ФВ $<50\%$, отрицательная корреляция – с наличием у пациента любого вида диастолической дисфункции ЛЖ и увеличением ПЖО.

При исследовании гена МУН7 (G1816A) у 76 человек (из них 20 – с ГКМП, прочие – АГ и/или ИБС) частота встречаемости мутантного А-аллеля в обследованной группе составляла 0%, частоты встречаемости генотипов GA и AA, соответственно, 0% и 0%.

Дифференциальная диагностика ГНКМП и гипертрофии миокарда при АГ и ИБС. Предварительно проведено сравнение двух групп пациентов по основным клиническим, ЭКГ и структурно-функциональным параметрам (рисунок 7). ГНКМП отличала меньшая тяжесть ХСН, большая частота «аритмических» жалоб и кардиалгий и меньшая частота стенокардии. При ГНКМП чаще отмечены амплитудные признаки ГЛЖ и ГПЖ, нарушения реполяризации. Возраст больных ГНКМП составил $44,2 \pm 13,8$ года, при АГ и ИБС – $56,4 \pm 11,2$ года, $M \pm \sigma$, $p = <0,001$.

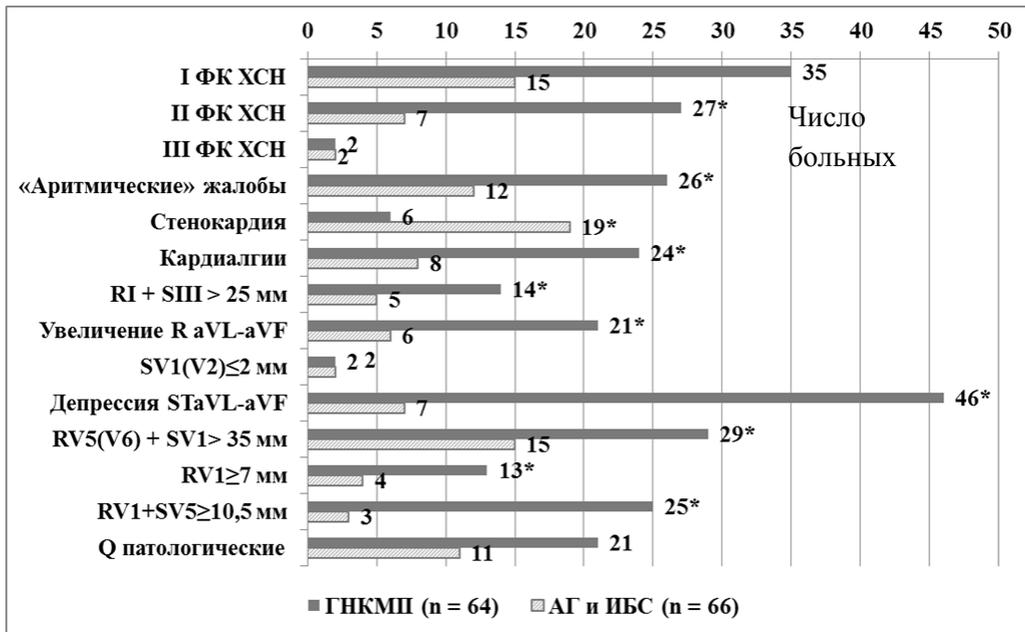


Рисунок 7. Сравнение клинических проявлений и данных ЭКГ при ГНКМП и АГ/ИБС («*» - $p < 0,05$).

В таблице 24 представлено попарное сравнение основных структурно-функциональных параметров в исследованных группах.

Таблица 24 – Сравнение основных структурно-функциональных параметров в группах пациентов с ГНКМП и АГ /ИБС ($M \pm \sigma$)

Параметр	ГНКМП (n = 64)	АГ /ИБС (n = 66)	p
КДРЛЖ, см	4,67 ± 0,59	5,23 ± 0,65	0,00
КСОЛЖ, мл	32,3 ± 13,2	46,6 ± 24,4	0,00
МО, л/мин	4,93 ± 1,82	6,33 ± 2,03	0,00
ТЗСЛЖ, см	1,14 ± 0,14	1,27 ± 0,15	0,00
ТМЖП, см	1,73 ± 0,43	1,48 ± 0,23	0,00
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
ТПСПЖ, 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	0,00
ЭЗср, см	1,11 ± 0,16	1,09 ± 0,16	0,83
ФУМЖП, %	28,3 ± 12,9	31,1 ± 7,43	0,04
ФУЗС, %	54,5 ± 12,4	48,8 ± 11,2	0,02

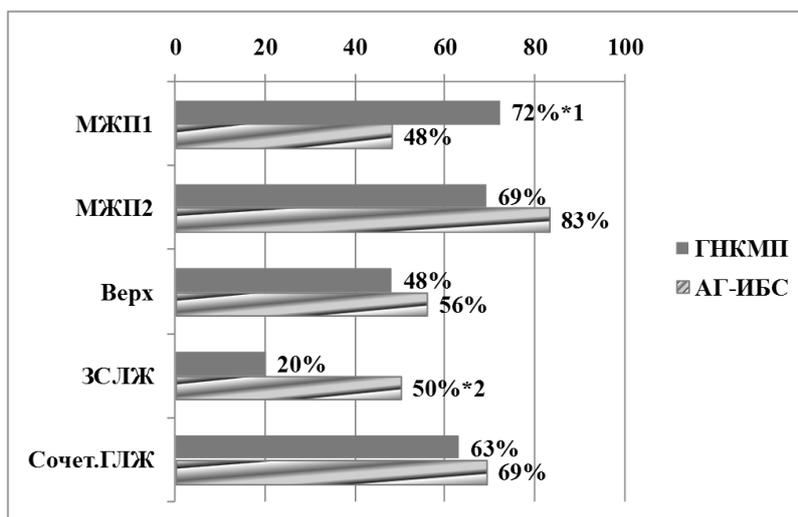


Рисунок 8. Распределение локализации гипертрофии (в %) у 64 больных ГНКМП и 66 пациентов с АГ и/или ИБС. (Примечание: «*» соответствует $p < 0,01$; при этом для «*1» $\chi^2 = 7,407$, для «*2» $\chi^2 = 12,53$).

С точки зрения структурно-функциональных нарушений ГНКМП отличали большая ТМЖП, меньшая подвижность МЖП, меньший КСОЛЖ. ТЗСЛЖ, ММЛЖ и МО оказались выше при АГ и ИБС. Предварительно можно было предполагать значимость для дифференциальной диагностики таких показателей, как ФК ХСН, выраженность прочих жалоб, амплитудные и реполяризационные ЭКГ-признаки гипертрофии желудочков и показатели подвижности стенок ЛЖ. Проведено сравнение двух исследуемых групп пациентов с точки зрения локализации ГЛЖ (согласно шкалы Wagle, рисунок 8). ГНКМП характеризовалась преимущественной локализацией ГЛЖ в области базальной части МЖП. При АГ и ИБС более характерными оказались гипертрофия нижних отделов МЖП и ЗСЛЖ. Сочетание гипертрофии ≥ 2 областей встречалось в обеих группах с одинаковой частотой.

При пошаговом дискриминантном анализе с группирующей переменной «диагноз» («группа 1» – ГНКМП, «группа 2» – АГ и ИБС) построена функция, определявшая координату точки пациента по отношению к точке разделения групп (таблица 25). По результатам оценки информативности функции рассчитано, что 78,5% исходных сгруппированных наблюдений классифицировано правильно. Чувствительность модели составила 79,7%, специфичность – 77,2%. Валидизация модели: группа из 30 больных ГНКМП (16 женщин и 14 мужчин, средний возраст 42,0 [35;55] года, Ме [P25;P75]) и 30 больных АГ и/или ИБС (10 женщин и 20 мужчин, средний возраст 48,0 [45;50] года, Ме [P25;P75], $p = 0,74$). Группы валидизации созданы путем простой автоматической рандомизации из групп пациентов с ГНКМП и АГ/ИБС, не вошедшими в группу расчета математической модели. Чувствительность модели составила 67%, специфичность 87%, общая диагностическая точность – 77%.

Таблица 25 – Коэффициенты канонической дискриминантной функции, функция и точка разделения групп

Признаки	Функция	Кодировка признака
	1	
I ФК ХСН	1,376	1-есть, 0 - нет
Депрессия ST и T (-) в aVI (aVF)	2,880	1-есть, 0 - нет
SV1(V2) ≤ 2 мм	-2,792	1-есть, 0 - нет
RV ₁ +SV ₅ ≥ 10,5 мм	2,422	1-есть, 0 - нет
КСО ЛЖ	-0,069	мл
МО	0,043	л/мин
ТПСПЖ	5,879	см
ЭМЖП	2,760	см
(Константа)	-5,887	
$\text{Функция} = (\text{I ФК ХСН}) \times 1,367 + (\text{Депрессия ST в aVI (aVF)}) \times 2,880 - (\text{SV}_1 \leq 2 \text{ мм}) \times 2,792 + (\text{RV}_1 + \text{SV}_5 \geq 10,5 \text{ мм}) \times 2,422 - \text{КСО} \times 0,069 + \text{МО} \times 0,043 + \text{ТПСПЖ} \times 5,897 + \text{ЭМЖП} \times 2,760 - 5,887$		
Группа		Функция
1 – ГНКМП		2,046
2 – ИБС и АГ		-3,069
Группе ГНКМП соответствуют значения функции >-0,51		

С учетом выделенных выше предикторов дифференциальной диагностики ГНКМП можно сделать заключение, что для ГНКМП более характерны предикторы, представленные на рисунке 9 в виде схемы балльной оценки.

Предиктор	Баллы
1. I ФК ХСН	1
1. Депрессия ST и T (-) в aVI (aVF)	1
1. SV1(V2) ≤ 2 мм	1
1. RV ₁ +SV ₅ ≥ 10,5 мм	1
1. КСО ЛЖ < 28 мл	1
1. МО < 5 л/мин	1
1. ТПСПЖ > 0,65 см	1
1. ЭМЖП < 0,5 см	1
При сумме более 3 баллов ГНКМП вероятна (60%), при сумме более 6 баллов – определенно присутствует (90%)	

Рисунок 9. Дифференциальная диагностика ГНКМП.

Результаты длительного наблюдения больных ГНКМП: выявление предикторов прогрессирования заболевания. Клиническое прогрессирование удалось выявить у 46 (47,4%) больных. В таблице 26 приведены основные клинические варианты прогрессирования ГНКМП, при смешанном варианте в динамике появлялись сразу несколько дополнительных клинических проявлений. Представлена доля данных вариантов в общем числе пациентов с клиническим прогрессированием.

Таблица 26 – 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

Самый частый вариант прогрессирования – усугубление ХСН, затем – появление «аритмических» жалоб и кардиалгий. У 16 (17%) из 97 больных ГНКМП имела место АГ, выявленная после установления диагноза ГНКМП. Данные пациенты наблюдались в среднем $12,8 \pm 12,4$ года, $M \pm \sigma$.

Усугубление изменений ЭхоКГ обнаружено у 43 (44%) больных. При этом в 16 случаях динамика ЭхоКГ не сопровождалась динамикой клинических проявлений. Истинно стабильными можно считать лишь 35 больных – 3 бессимптомных и 32 с минимальными клиническими проявлениями заболевания. На рисунке 10 представлены варианты течения ГНКМП. В таблице 27 представлены основные варианты динамики ЭхоКГ. Среди вариантов динамики ЭхоКГ преобладали снижение подвижности стенок и увеличение ЛП. Случаи увеличения толщины стенок ЛЖ наблюдались в 3 случаях, у молодых пациентов.

При снижении основных параметров ВСП прогрессирование ХСН отмечено у 10 (18,9%) пациентов из 33, при сохранной ВСП – у 4 (7,55%) из 20, $OR = 1,51 \pm 0,52$ (95%ДИ 0,55-4,19), $\chi^2 = 0,68$, $p > 0,05$. 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), $\chi^2 = 0,48$, $p > 0,05$. Можно предполагать связь снижения ВСП с прогрессированием заболевания. Для ИОЛП $> 34,0$ мл/м² обнаружена отрицательная корреляция со стабильным течением заболевания ($r = -0,480$ при $p < 0,05$).

Изучена связь типа ДДФ и прогрессирования ГНКМП. Присутствие «псевдонормального» и рестриктивного типов ДДФ соответствовало ОР и ОШ прогрессирования > 1 (для псевдонормального типа $OR = 1,14 \pm 0,22$, 95%ДИ 0,74 – 1,75; для рестриктивного $OR = 1,06 \pm 0,72$, 95%ДИ 0,26 – 4,29; $p < 0,05$).

Прогрессирование заболевания при наличии D-аллеля гена АПФ имело место у 9 из 21 пациентов с ГНКМП, при его отсутствии – прогрессирование не выявлено (критерий $\chi^2 = 4,42$ при $p < 0,05$; нормированное значение коэффициента Пирсона 0,522).

Проведен дискриминантный анализ с целью создания математической модели для предсказания прогрессирования ГНКМП (таблица 28).

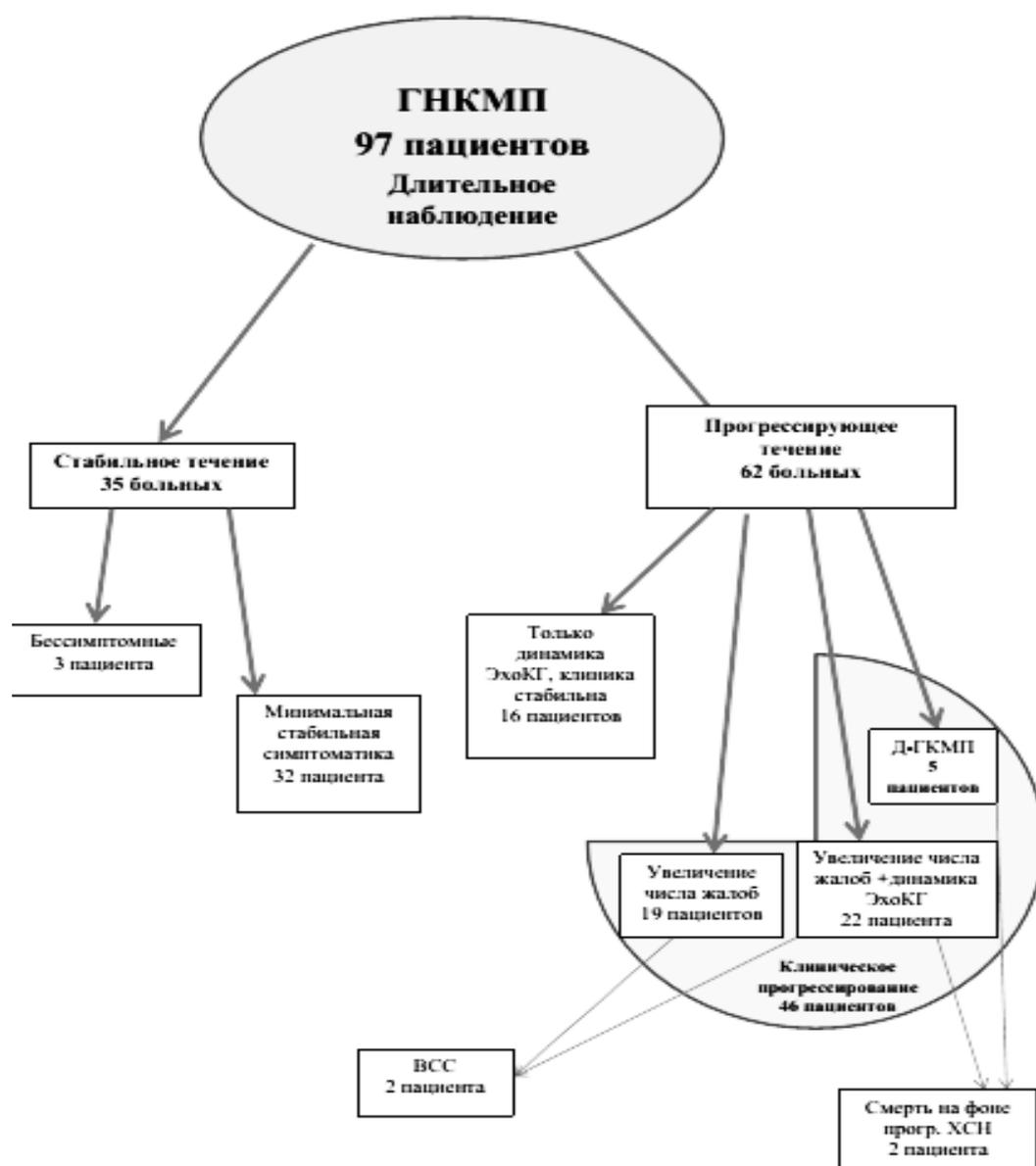


Рисунок 10. Варианты течения ГНКМП.

Таблица 27 – Варианты динамики ЭхоКГ 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 глобальной диастолической дисфункции	18	41,8
Усугубление региональной диастолической дисфункции	11	25,6
Снижение подвижности стенок	29	67,4
Увеличение левого предсердия	25	58,1
Увеличение полости ПЖ	11	25,6
Увеличение массы миокарда ЛЖ	14	32,6
Сочетание различных вариантов динамики	34	79,1

Таблица 28 – 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 _T (Д ST _T , 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 _T *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
Прогрессирование ГНКМП соответствует значению функции >-0,267 (точка разделения)	

Группы разделяли по показателю прогрессирования заболевания (как клинического, так и динамики ЭхоКГ), где прогрессирование = 1, стабильное течение = 0. 67,2% исходных сгруппированных наблюдений было классифицировано правильно. Чувствительность модели составила 78,6%, специфичность – 58,3%.

Валидизация модели: 30 пациентов с ГНКМП, 17 мужчин и 13 женщин, средний возраст 45,0 [36,0;51,0] года (Me [P25;P75]), прогрессирование – у 16 больных. Подгруппа создана путем автоматической рандомизации 33 пациентов с ГНКМП не вошедших в группу построения дискриминантной модели. Чувствительность модели составила 63%, специфичность – 86%, диагностическая точность – 73%.

У 5 (5,5% из 97 больных) пациентов в динамике возникло увеличение КДРЛЖ ≥ 6,0 см (максимально 6,30 см). При этом отмечали увеличение одышки, повышение ФК ХСН (у 3 пациентов), и/или учащение жалоб на перебои в работе сердца и сердцебиения (у 3 пациентов), у 2 больных – учащение эпизодов синкопальных состояний, вероятно, связанных с нарушениями ритма.

Итак, можно предположить, что при ГНКМП изначально могли присутствовать нарушения подвижности стенок (гипокинез МЖП), и, возможно, увеличение ЛП. Первоначально возникало увеличение ЛП, параллельное прогрессированию ДДФ, затем – снижение ФВ. Нарушения сократимости стенок могли присутствовать исходно, но их прогрессирование нарастало после 20 лет стажа заболевания. На рисунке 11 представлена связь клинического прогрессирования и динамики ЭхоКГ с длительностью заболевания по 3 временным периодам. С учетом полученных выше результатов, можно предложить балльную шкалу оценки прогрессирования ГНКМП (рисунк12).

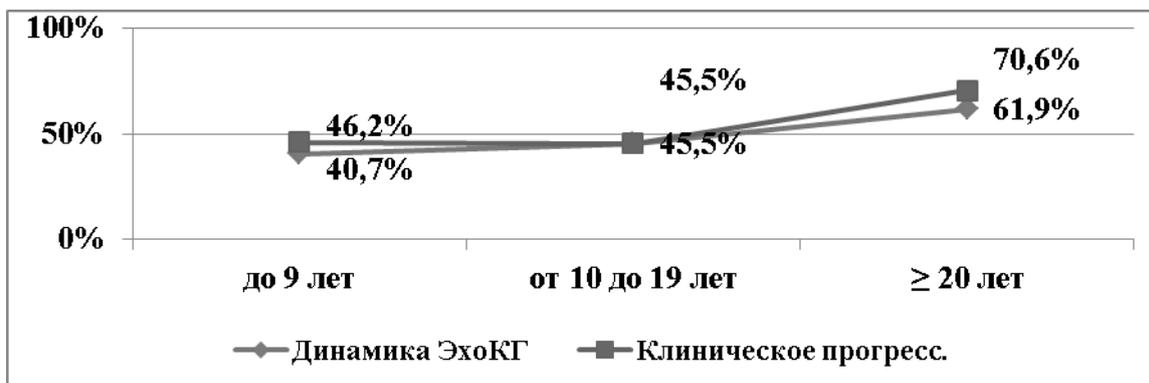


Рисунок 11. Частота возникновения клинического прогрессирования и динамики ЭхоКГ в зависимости от длительности ГНКМП.

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)} ≤ 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 12. Балльная шкала оценки прогрессирования ГНКМП

Влияние терапии на течение гипертрофической необструктивной кардиомиопатии. На рисунке 13 представлено сравнение пациентов, получавших и не получавших лечение по клиническим проявлениям исходно и в конце наблюдения.

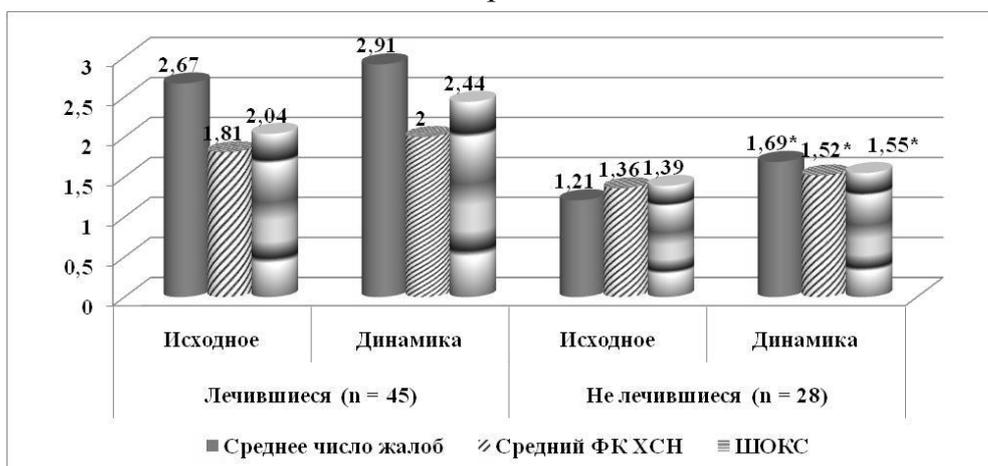


Рисунок 13. Клинические проявления у больных ГНКМП в зависимости от лечения («*») - $p < 0,05$ при оценке динамики показателя).

При оценке динамики клинических проявлений в обеих группах уменьшения ФК ХСН, ШОКС и числа жалоб на фоне лечения не отмечено, значимого прироста

этих показателей также не было. У не лечившихся пациентов статистически значимо увеличились в динамике сумма баллов ШОКС, среднее число клинических проявлений, ФК ХСН ($p = 0,04$ во всех случаях). Влияния терапии на динамику ЭхоКГ выявить не удалось. Таким образом, в исследованной группе лечение препятствовало нарастанию клиники ХСН. Медикаментозное лечение при ГНКМП целесообразно назначать больным с выраженной клинической картиной ввиду возможного (у ряда пациентов) положительного влияния на клинические проявления заболевания.

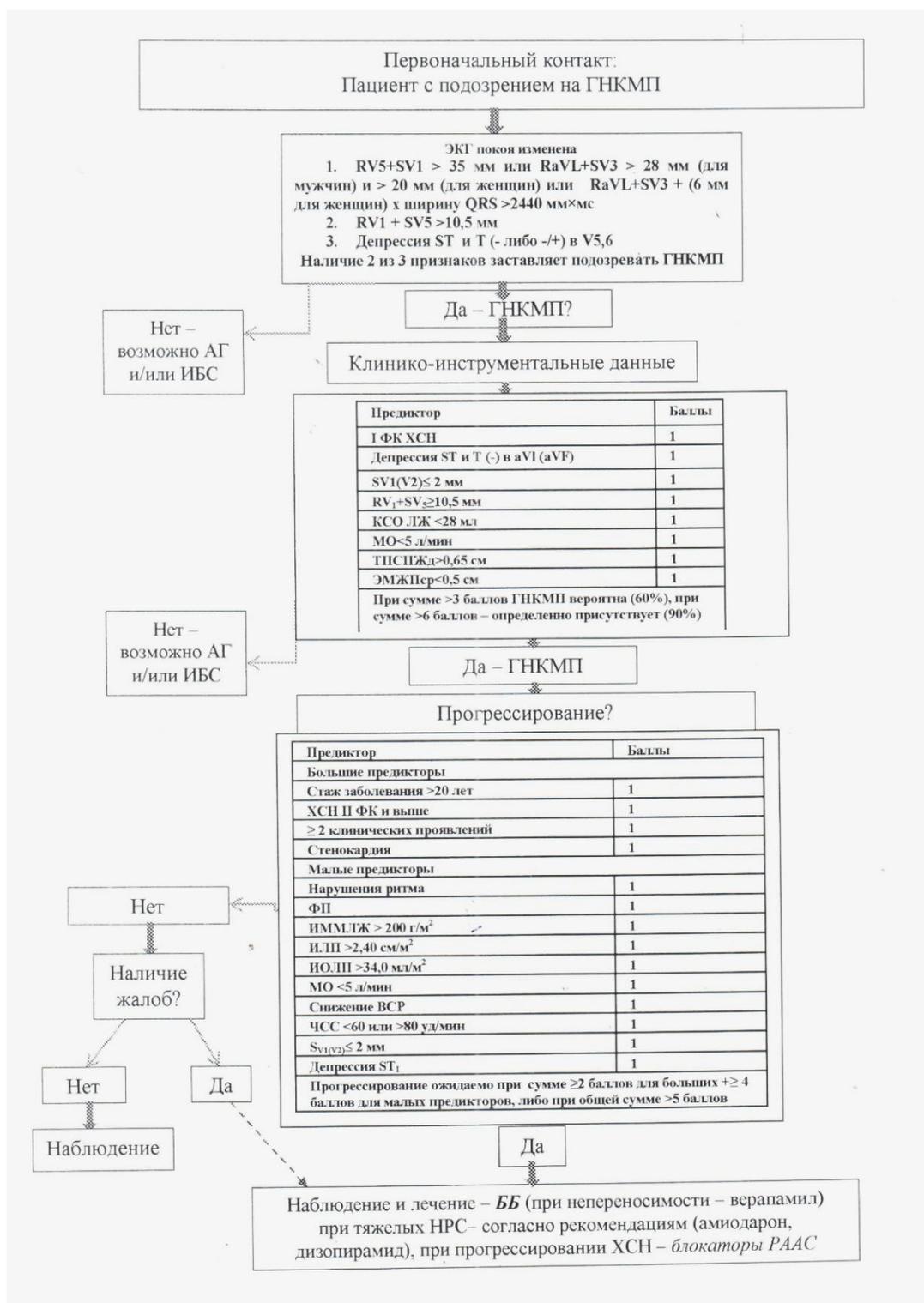


Рисунок 14. Тактика врача при ГНКМП

Заключение. ГНКМП – редкое заболевание с крайним полиморфизмом клинического фенотипа, структурно-функциональных изменений и прогноза заболевания. Исходя из этого, необходим дифференцированный подход к пациентам с различными вариантами течения заболевания (рисунок 14). Прогрессирование ГНКМП происходило преимущественно не в виде увеличения толщины стенок ЛЖ, а в виде увеличения полости ЛП, усугубления нарушений сократимости и диастолической дисфункции.

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 ВСР 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 ($RV_1+SV_5 \geq 10,5$ 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 ($RV_1+SV_5 \geq 10,5$ 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 ВСП, наличие на ЭКГ реполяризационных нарушений и амплитудных признаков гипертрофии ПЖ.

3. При ГНКМП целесообразно оценивать следующие параметры ВСП: SDNNi, rMSSD, pNN50, SDNN. Снижение указанных показателей ВСП 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 публикаций по теме диссертации

1. Богданов, Д.В. Особенности ремоделирования левого предсердия при гипертрофической кардиомиопатии и гипертонической болезни /Д.В. Богданов, Н.А. Эктова//Актуальные проблемы современной науки: Сб. статей 4-й межд. Конф. мол.уч. и студентов. Естественные науки. Часть 24: Медицинские науки. – Самара, 2003. – С. 14 – 17.

2. Богданов, Д.В. Варианты ремоделирования левого желудочка при гипертрофической кардиомиопатии / Д.В. Богданов, Е.П. Гладышева, Н.А. Эктова//III-ая итоговая науч.-практ. конф. молодых ученых ЧелГМА. – Челябинск, 2004. – С. 14 – 16.

3. Богданов, Д.В. Сопоставление ремоделирования правого желудочка при гипертрофической кардиомиопатии и гипертонической болезни / Д.В. Богданов, Е.П. Гладышева, Н.А. Эктова //III-ая итоговая науч.-практ. конф. молодых ученых ЧелГМА. – Челябинск, 2004. – С. 104 – 105.

4. Шапошник, И.И. Гипертрофическая кардиомиопатия: взгляд на диспансерную группу с точки зрения новых критериев диагностики / И.И. Шапошник, Е.П. Гладышева, Д.В. Богданов //Актуальные проблемы медицинской науки, технологий и профессионального образования. Юбилейный выпуск. Посвящается 25-летию УГМАДО. Том второй. – Челябинск, 2005. – С. 252- 254.

5. Шапошник, И.И. Гипертрофическая кардиомиопатия: результаты длительного проспективного наблюдения больных / И.И. Шапошник, Е.П. Гладышева, Д.В. Федоров, Д.В. Богданов //1-й Российско-Чешский медицинский форум. Сборник материалов. – 2006, Челябинск. – С. 53-55.
6. Богданов, Д.В. Трансформация гипертрофической кардиомиопатии в дилатационную кардиомиопатию / Д.В. Богданов, М.О. Чернявская//V-я итоговая науч.-практ. конф. молодых ученых ЧелГМА. – Челябинск, 2007. – С. 7-9.
7. Шапошник, И.И. Необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия: клинические варианты и опыт 20-летнего наблюдения за больными / И.И. Шапошник, Е.П. Гладышева, А.О. Салашенко, Д.В. Богданов //2-й Российско-Чешский медицинский форум. Сборник материалов. – 2007, Челябинск. – С. 44-47.
8. Шапошник, И.И. Гипертрофическая кардиомиопатия / И.И. Шапошник, Д.В. Богданов/ М.:ИД «МЕДПРАКТИКА М» –2008. – 128 с.
9. Богданов, Д.В. Информативность Корнельских критериев гипертрофии левого желудочка / Д.В. Богданов, М.О. Чернявская//IV съезд кардиологов УрФО: сб. материалов. – Ханты-Мансийск: ООО типография «Печатное дело», 2009. – С. 22-24.
10. Шапошник, И.И. Варианты течения необструктивной гипертрофической кардиомиопатии / И.И. Шапошник, Д.В. Богданов //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Прил. к журн. Кардиология: реалии и перспективы: материалы Российского национального конгресса кардиологов. – 2009. – № 8(6). – С. 47-48.
11. Богданов, Д.В. Ремоделирование правого желудочка при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии / Д.В. Богданов // Сердечная недостаточность. – 2009. – Т.10, №5. – С. 263-265.
12. Богданов, Д.В. Неврологические проявления при гипертрофической кардиомиопатии / Д.В. Богданов, О.С. Михеева // Мед.наука и образование Урала. – 2010. – Т. 11, Вып.1, № 2 (62). – С. 9-11.
13. Богданов, Д.В. Переносимость динамической физической нагрузки при гипертрофической кардиомиопатии / Д.В. Богданов, М.О. Чернявская // Сердечная недостаточность. – 2010. – Т.11, №2. – С. 108-111.
14. Шапошник, И.И. Результаты 20-летнего проспективного наблюдения при гипертрофической кардиомиопатии / И.И. Шапошник, Д.В. Богданов //Опыт учителей и достижения современной научно-клинической практики: материалы межрегиональной науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня рожд. проф. Л.А. Лещинского. – Ижевск, 2011. – С. 117-125.
15. Богданов, Д.В. Развитие хронической сердечной недостаточности у больных гипертрофической кардиомиопатией при 20-летнем проспективном наблюдении / Д.В. Богданов // Пермский мед. журн. – 2011. – Т. 28, № 5. – С. 26-30.
16. Богданов, Д.В. Информативность ЭКГ-критериев гипертрофии левого желудочка при гипертрофической кардиомиопатии, ИБС и артериальной гипертензии / Д.В. Богданов, М.О. Чернявская // Мед. вестн. Башкортостана. – 2011. – Т.6, №6. – С. 31-34.
17. Богданов, Д.В. ЭКГ-диагностика при гипертрофической кардиомиопатии / Д.В. Богданов, М.О. Болдырева //Бюл. ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. – 2011. – № 6. – С. 21-25.
18. Богданов, Д.В. Особенности течения необструктивной гипертрофической кардиомиопатии / Д.В. Богданов //Бюл. ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. Прил. Тезисы III Всерос.

науч.-практ. конф. с межд. участием «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика». – 2011. – №5. – С. 14.

19. Богданов, Д.В. Возможности ЭКГ-диагностики гипертрофической кардиомиопатии /Д.В. Богданов, М.О. Чернявская//Бюл. ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. Прил. Тезисы III Всерос. науч.-практ. конф. с межд. участием «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика». – 2011. – №5. – С. 15.

20. Шапошник, И.И. Внезапная смерть при кардиомиопатиях и других некоронарогенных поражениях миокарда: стратификация риска и профилактика / И.И. Шапошник, Е.П. Гладышева, Д.В. Богданов //Бюл. ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. Прил. Тезисы III Всерос. науч.-практ. конф. с межд. участием «Некоронарогенные заболевания сердца: диагностика, лечение, профилактика». – 2011. – №5. – С. 52-53.

21. **Богданов, Д.В. Сферическое ремоделирование левого предсердия при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии / Д.В. Богданов // Кардиология. – 2012. – №4. – С. 49-52.**

22. Шапошник, И.И. Результаты пробы с динамической физической нагрузкой при гипертрофической кардиомиопатии / И.И. Шапошник, М.О. Болдырева, Д.В. Богданов //Российский национальный конгресс кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии»: материалы конгр. 3-5 октября 2012 г. – Москва, 2012. – С. 469-470.

23. **Богданов, Д.В. Опыт суточного мониторирования ЭКГ при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии [Электронный ресурс] / Д.В. Богданов, А.О. Салашенко // Совр. пробл. науки и образования. – 2013. – №2. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/108-9102> (дата обращения: 03.09.2015)**

24. Шапошник, И.И. Опыт длительного проспективного наблюдения больных гипертрофической кардиомиопатией / И.И. Шапошник, Д.В. Богданов// Клиническая медицина. – 2013. – № 8. – С. 40-44.

25. Шапошник, И.И. Опыт применения медикаментозной терапии при гипертрофической кардиомиопатии / И.И. Шапошник, Д.В. Богданов // Казанский мед.журн. – 2013. – №5. – С. 645-648.

26. Шапошник, И.И. Наблюдения случаев дилатационной стадии гипертрофической кардиомиопатии / И.И. Шапошник, Д.В. Богданов // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т.14, №4. – С. 206-209.

27. Богданов, Д.В. Случай возможного сочетания гипертрофической необструктивной кардиомиопатии и гипертонической болезни / Д.В. Богданов, Т.П. Синельникова //Актуальные проблемы полипатий в клинической и профилактической медицине. – Челябинск. –2013. – С. 66-68.

28. Богданов, Д.В. Взаимосвязь вариабельности сердечного ритма и аритмий при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии / Д.В. Богданов, А.О. Салашенко, Н.Н. Палько//Сплав науки и практического здравоохранения Междисциплинарный сборник науч.-практ. работ. – Челябинск. – 2013. – С. 79-82.

29. Богданов, Д.В. Клинические проявления аритмий при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии /Д.В. Богданов, А.О. Салашенко, Н.Н. Палько//Сплав науки и практического здравоохранения Междисциплинарный сборник науч.-практ. работ. – Челябинск. –2013. – С. 82-84.

30. Богданов, Д.В. Систолическая дисфункция левого желудочка при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии и «вторичных» гипертрофиях миокарда / Д.В. Богданов, Л.А. Эктова, Н.Н. Палько // Сплав науки и практического здравоохранения Междисциплинарный сборник науч.-практ. работ. – Челябинск. – 2013. – С. 84-87.
31. Шапошник, И.И. Случай апикальной гипертрофической кардиомиопатии / И.И. Шапошник, М.А. Чередникова, Д.В. Богданов // Сплав науки и практического здравоохранения Междисциплинарный сборник науч.-практ. работ. – Челябинск. – 2013. – С. 224-225.
32. Богданов, Д.В. Оценка систолической функции левого желудочка при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии / Д.В. Богданов // Российский национальный конгресс кардиологов «Кардиология: от науки – к практике»: материалы конгресса. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 102
33. Богданов, Д.В. Скрытая систолическая дисфункция левого желудочка при гипертрофиях миокарда различного генеза / Д.В. Богданов, Л.А. Эктова, Н.Н. Палько // Актуальные вопросы медицины XXI века. Сборник статей Межд. науч.-практ. конф. (г. Уфа, 4 марта 2014 г.). – Уфа. РИЦ БашГУ. – 2014. – С. 3-6.
34. Богданов, Д.В. Опыт изучения мутаций генов ангиотензиногена и ангиотензин-превращающего фермента при гипертрофиях левого желудочка / Д.В. Богданов, Н.Е. Самышкина, Л.А. Эктова, Н.Н. Палько, А.В. Евдокимов, Е.А. Дремина, А.В. Берендеев, О.С. Долгина // О некоторых вопросах и проблемах современной медицины. Сборник научных трудов науч.-практ. конф. – Челябинск. – 2014. – С. 36-38.
35. Шапошник, И.И. Дифференциальная диагностика гипертрофической кардиомиопатии и гипертрофий миокарда вторичного происхождения / И.И. Шапошник, Д.В. Богданов // РМЖ. Кардиология. – 2014. – №12. – С. 923-927.
36. Богданов, Д.В. Аритмии и вариабельность сердечного ритма при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии / Д.В. Богданов, А.О. Салашенко // 2-й междунар. образов. форум «Российские дни сердца», материалы форума. Российский кардиологический журнал. – 2014. – 5 (109), приложение 1. – С. 19.
37. Богданов, Д.В. Некоторые особенности клинических проявлений гипертрофической необструктивной кардиомиопатии / Д.В. Богданов // 2-й междунар. образов. форум «Российские дни сердца», материалы форума. Российский кардиологический журнал. – 2014. – 5 (109), приложение 1. – С. 20.
- 38. Богданов, Д.В. Диастолическая дисфункция при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии / Д.В. Богданов // Вестн. Рос. академии мед. наук. – 2014. – № 9-10. – С. 15-20.**
39. Богданов, Д.В. Некоторые гендерные особенности при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии / Д.В. Богданов // Российский национальный конгресс кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии». – Материалы конгресса. Казань. – 2014. – С. 85.
40. Богданов, Д.В. Возможная роль мутаций генов ангиотензиногена и ангиотензин-превращающего фермента в развитии гипертрофии левого желудочка / Д.В. Богданов, Н.Е. Самышкина, Л.А. Эктова, Н.Н. Палько, А.В. Евдокимов, Е.А. Дремина, А.В. Берендеев, О.С. Долгина // Российский национальный конгресс кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии». – Материалы конгресса. Казань. – 2014. – С. 86.

41. Богданов Д.В. Возможная роль полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы при гипертрофической кардиомиопатии и других гипертрофиях левого желудочка / Д.В. Богданов, Н.Е. Самышкина, А.В. Евдокимов // Постдипломное медицинское образование и наука. – 2014. – № 1, Т 9. – С. 7-10.
42. Шапошник, И.И. Основные закономерности развития хронической сердечной недостаточности при гипертрофической кардиомиопатии / И.И. Шапошник, Д.В. Богданов // Сердечная недостаточность 2014. 4-5 декабря 2014 г. Сборник тезисов. М. – 2014. – С. 65.
43. Богданов, Д.В. Ремоделирование миокарда при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии и «вторичных» гипертрофиях(статья)/ Д.В. Богданов, Л.А. Эктова, Н.Н. Палько / Проблемы медицины в современных условиях. Сборник научных трудов по итогам международной науч.-практ. конф. –2014. – Изд: Инновационный центр развития образования и науки. – С. 128-130.
44. Богданов, Д.В. Дифференциальная диагностика гипертрофической необструктивной кардиомиопатии [Электронный ресурс] / Д.В. Богданов, А.А. Болотов // Совр. пробл. науки и образования. – 2014. – №6. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/pdf/2014/6/1297.pdf> (дата обращения: 23.12.2015).
45. Богданов, Д.В. Нарушения сократимости левого желудочка при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии / Д.В. Богданов // Кардиология в Беларуси. – 2015. – №1(38). – С. 55-63.
46. Богданов, Д.В. Клинические проявления гипертрофической необструктивной кардиомиопатии и их взаимосвязь с результатами инструментальных исследований / Д.В. Богданов // Врач-аспирант. – 2015. – №1 (68). – С. 12-21.
47. Богданов, Д.В. Связь переносимости динамической физической нагрузки и variability сердечного ритма при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии / Д.В. Богданов, А.О. Салашенко, М.О. Болдырева//3-й междунар. образов. форум “Российские дни сердца”. 15-17 апреля 2015, Москва. –Российский кардиологический журнал. – 2015. – 4 (120), приложение 1. –С. 22.
48. Богданов, Д.В. Клиническое значение снижения variability сердечного ритма при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии / Д.В. Богданов, А.О. Салашенко //3-й междунар. образов. форум “Российские дни сердца”. 15-17 апреля 2015, Москва. –Российский кардиологический журнал. – 2015. – 4 (120), приложение 1. –С. 21-22.
49. Богданов, Д.В. Оценка прогрессирования заболевания при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии / Д.В. Богданов, А.А. Болотов // Инновационное развитие современной науки. Сборник статей науч.-практ. конф. 14 марта 2015. – Уфа. Ч.2. – С. 105-108.
50. Богданов, Д.В. Типы ремоделирования миокарда при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии / Д.В. Богданов // Рос. кардиологический журн. – 2015. – №5 (121). – С. 71-75.
51. Богданов, Д.В. Некоторые особенности неврологических нарушений при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии / Д.В. Богданов, А.О. Салашенко, О.С. Михеева //Эволюция современной науки. Сборник статей между. науч.-практ. конф. 15 июня 2015. г. Уфа. – С. 233-237.
52. Богданов, Д.В. Снижение variability сердечного ритма при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии / Д.В. Богданов, А.О. Салашенко // Здоровье семьи – 21 век. – 2015. – №1. – С. 17-34.

53. Богданов, Д.В. Оценка выраженности гипертрофии миокарда при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии /Д.В. Богданов// Новая наука: стратегии и вектор развития: сборник статей Междунар. науч.-практ. конференции (19 июня 2015 г., г. Стерлитамак). – Стерлитамак: РИЦ АМИ. – 2015. – С. 6-9.

54. Богданов, Д.В. Собственный опыт оценки мутаций тяжелой цепи бета-миозина при гипертрофической кардиомиопатии / Д.В. Богданов, Н.Е. Самышкина // Российский национальный конгресс кардиологов. Российское кардиологическое общество в год борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России : материалы конгресса. – Москва, 2015. – С. 106-107.

55. **Богданов, Д.В. Исследование полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы при гипертрофической кардиомиопатии и артериальной гипертензии / Д.В. Богданов, Н.Е. Самышкина // Вестн. Уральской мед. академической науки. – 2015. – №3 (54). – С. 56-59.**

56. **Богданов, Д.В. Варианты течения и предикторы прогрессирования заболевания при гипертрофической необструктивной кардиомиопатии [Электронный ресурс] / Д.В. Богданов // Совр. пробл. науки и образования. – 2015. – № 5. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/128-21915> (дата обращения: 02.10.2015).**

57. Богданов, Д.В. Способ дифференциальной диагностики гипертрофической необструктивной кардиомиопатии и вторичных гипертрофий миокарда / Д.В. Богданов, А.А. Болотов // Пат. 2567794 Рос. Федерация. – №2014142444/14; заявл. 21.10.2014; опубл. 10.11.2015, Бюл. 31.

Список сокращений

АК – аортальный клапан

ББ – бета-блокаторы

ВИР – время изоволюмического расслабления

ВСР– вариабельность сердечного ритма

ВСС – внезапная сердечная смерть

ВТГ – градиент давления в выносящем тракте левого желудочка

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ГНКМП – необструктивная ГКМП, ГОКМП – обструктивная ГКМП

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ГЛП – гипертрофия левого предсердия, ГПЖ – гипертрофия правого желудочка

ДДФ – диастолическая дисфункция

ДИ – доверительный интервал

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИОЛП – индекс объема левого предсердия

ИОТ – индекс относительной толщины

ИЦ – индекс централизации

КА – коэффициент асимметрии

КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка

КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка

КДР – конечно-диастолический размер (КДРЛЖ – левого, КДРПЖ – правого желудочка)
 КР – концентрическое ремоделирование
 КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка
 ЛА – легочная артерия
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛП – левое предсердие
 МЖП – межжелудочковая перегородка
 МК – митральный клапан
 ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
 МО – минутный объем
 НРС – нарушения ритма сердца
 ОО – объем опорожнения
 ОР – относительный риск
 ОТС – относительная толщина стенок
 ОШ – отношение шансов
 ПЖ – правый желудочек
 ПЖО – предсердно-желудочковое отношение
 ПЦР – полимеразно-цепная реакция
 РАС – ренин-ангиотензиновая система
 СМ ЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ
 ТВ – толщина миокарда верхушки левого желудочка
 ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
 ТК – трехстворчатый клапан
 ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТМЖП1 – в области базальной части, ТМЖП2 – в области папиллярных мышц, ТМЖП3 – в нижней трети
 ТПСЛЖ – толщина передней стенки правого желудочка в диастолу, ТПСЛЖс – в систолу
 Тр ПЖ – время расслабления, Тс ПЖ – время сокращения стенки правого желудочка
 УО – ударный объем
 ФВ – фракция выброса
 ФО – фракция опорожнения
 ФПН – фракция предсердного наполнения
 ФУЗСЛЖ – фракция утолщения задней стенки левого желудочка
 ФУМЖП – фракция утолщения межжелудочковой перегородки
 ФУСВ – фракция укорочения средних волокон
 ШОКС – шкала оценки клинического состояния
 ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка
 ЭЗСЛЖ – экскурсия задней стенки левого желудочка
 ЭМЖП – экскурсия межжелудочковой перегородки
 ЭПСЛЖ – экскурсия передней стенки правого желудочка
 ЭС – экстрасистола, ЖЭС – желудочковые ЭС, НЖЭ – наджелудочковые ЭС

%Верх. – фракция утолщения верхушки левого желудочка
 %Da – степень укорочения поперечного размера левого предсердия в систолу
 %T – степень систолического утолщения передней стенки правого желудочка
 DT – время замедления скорости наполнения трансмитрального потока E
 E/A – соотношение пиков раннего и позднего диастолического наполнения
 LF – мощность спектра ВСП в области низких частот
 Lmax, Lmin - максимальный и минимальный продольные размеры левого предсердия
 HF – мощность спектра ВСП в области высоких частот
 pNN50 – процент соседних синусовых интервалов RR, которые различаются более чем на 50 мс
 rMSSD – среднеквадратичное различие между продолжительностью интервалов сцепления соседних синусовых интервалов RR
 S/D – соотношение скоростей систолического и диастолического антеградного кровотока в легочных венах
 SDANN – стандартное отклонение от средних длительностей нормальных синусовых интервалов RR
 SDANNi – среднее стандартных отклонений от средних длительностей нормальных синусовых интервалов RR
 SDNN – стандартное отклонение от средней длительности всех нормальных синусовых интервалов RR
 SDNNi – среднее стандартных отклонений от средней длительности всех нормальных синусовых интервалов RR
 TP – полный спектр частот, характеризующих ВСП
 V max, V min – максимальный и минимальный объемы левого предсердия
 VLF – мощность спектра ВСП в области очень низких частот
 ΔСП – фракция укорочения размера правого желудочка в систолу

Богданов Дмитрий Владимирович

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

14.01.05 – Кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Челябинск, 2016