

ФГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
Медицинский факультет

Кафедра Госпитальной терапии

Допускается к защите
Заведующий кафедрой
д.м.н., профессор Обрезан А.Г
« » _____

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

НА ТЕМУ: «Особенности клинического течения и подходы к лечению гипертрофической кардиомиопатии у лиц пожилого и старческого возраста»

Выполнила студентка 603 группы
Яценко Ксения Олеговна

Научный руководитель
д.м.н., проф. Филиппов А.Е.

Санкт-Петербург
2017

Оглавление	
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	2.
ВВЕДЕНИЕ.....	5.
ГЛАВА 1.	
Определение и общая характеристика патологии.....	6.
1.1 Определение.....	6.
1.2 Актуальность проблемы.....	7.
1.3 История ГКМП.....	7.
1.4 Эпидемиология и этиология.....	15.
1.5 Морфологические аспекты.....	17.
1.6 Классификация ГКМП.....	18.
1.7 Формы ГКМП.....	20.
1.8 Патогенез.....	20.
1.9 Диагностика.....	33.
ГЛАВА 2.	
Роль эндоваскулярных методик в лечении обструктивной ГКМП.....	34.
2.1. Очерк различных методик.....	34.
2.1.1 Миэктомия.....	35.
2.1.2 Пероральная антикоагуляционная терапия.....	36.
3. Электрофизиологическая терапия.....	37.
2.2. Эндоваскулярные методики. Алкогольная септальная абляция.....	37.
1. Технические аспекты	41.
2. Показания и противопоказания.....	43.
3. Эффективность и безопасность	43.
4. Причины госпитализации после АСА.....	45.
ГЛАВА 3.	
Презентация случая.....	46.
3.1 Презентация случая 1.....	46.

3.2 Презентация случая 2.....	52.
ВЫВОДЫ.....	59.
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	60.

Список сокращений.

АСА – алкогольная септальная абляция.

АР – аортальная регургитация.

ВТ(О)ЛЖ – выводной тракт (отдел) левого желудочка.

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия

ДД – диастолическая дисфункция.

ЛЖ – левый желудочек.

МЖП – межжелудочковая перегородка.

МК – митральный клапан.

МР – митральная регургитация.

МРТ – магнитно-резонансная томография.

ОАС - пероральную антикоагуляцию

ОЦК – объем циркулирующей крови.

ПЖ – правый желудочек.

СВ – сердечный выброс.

ТОЭ - трансозофагеальная эхокардиография.

УО – ударный объем.

ФП – фибрилляция предсердий.

ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

ЭхоКГ – эхокардиография.

АСТС - α -актин.

ESC - Европейское общество кардиологов.

MYBPC3 - миозин-связывающий белок С.

MYH7 - тяжелая цепь β -миозина.

MYL2; MYL3 - легкие цепи миозина.

TNNC1 сердечный тропонин С.

TNNI3 - сердечный тропонин.

TRPM1 - α -тропомиозин.

TTN – тинин.

Введение.

Кардиомиопатии, как широко распространенные кардиологические заболевания, являются объектом повышенного интереса в современной кардиологии.

Кардиомиопатии характеризуются структурными и функциональными нарушениями со стороны миокарда, которые необъяснимы иными кардиогенными причинами (стенокардией, болезнями коронарной артерии, аномальными нагрузками) [1].

Потребность в изучении этиологии и патогенеза этой группы заболеваний, объясняется многообразием клинических проявлений и их неспецифичностью.

Благодаря современному уровню диагностики, развитию медицинской генетики, молекулярной эндокринологии, иммунологии сформировалась новая концепция в понятии «кардиомиопатия». Ее место в структуре кардиологических заболеваний, постоянно обновляется, уточняется и переклассифицируется.

Кардиомиопатия может выступать как первичное заболевание (генетическое, смешанное и приобретенное, в котором сердце является единственным вовлеченным в процесс органом (первичные кардиомиопатии), и вторичной формой (вторичные кардиомиопатии), где кардиомиопатия является проявлением генерализованного системного заболевания. В настоящее время используется система классификации, в которых кардиомиопатии определяются конкретными морфологическими и функциональными критериями, а затем сгруппированы в семейно-генетические и несемейные/негенетические подтипы, независимо от наличия дополнительных симптомов [1, 3].

Кардиомиопатию определяют как группу заболеваний миокарда различного происхождения, сопровождающихся с механической и(или) электрической дисфункцией, с сопутствующей гипертрофией сердечной мышцы или дилатацией камер сердца. Заболевание как правило гетерогенно,

но чаще имеет генетическую природу. Патологический процесс может ограничиваться поражением сердца - первичные кардиомиопатии (генетические, смешанные и приобретенные) или являться частью генерализованного, системного заболевания (вторичные кардиомиопатии), что часто приводит к развитию сердечной недостаточности, ее осложнений и летальным исходам

Основной и самой распространенной формой первичной кардиомиопатии является гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) [1, 65].

Благодаря современным инструментальным, морфологическим и молекулярно-генетическим методам диагностики, а также с появлением доплерографии, эхокардиографии (ЭХО-КГ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), однофотонной эмиссионной компьютерной (ОЭКТ) мониторингованию ЭКГ, магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволило более точно изучить вопросы этиологии, патогенеза, прогноза, вариантов клинического течения и лечения заболевания.

Цель:

Изучить эффективность эндоваскулярного лечения ГКМП с обструкцией выносящего тракта ЛЖ методом алкогольной септальной аблации по данным современной литературы и локального опыта сосудистого центра на базе 2-ой городской клинической больницы.

Задачи исследования:

1. Изучить современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине и методах лечения гипертрофической кардиомиопатии с обструкцией выносящего тракта левого желудочка сердца

2. Оценить эффективность эндоваскулярного лечения ГКМП с обструкцией выносящего тракта ЛЖ методом алкогольной септальной аблации на опыте работы сосудистого центра 2-ой городской клинической больницы.

Объем и структура работы. Дипломная работа написана в стиле литературного обзора и содержит презентацию случая. Работа изложена на страницах машинописного текста, содержит таблицы и рисунков. Список литературы содержит источник из них зарубежных.

Глава 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОЛОГИИ

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) определяется наличием увеличения толщины стенки левого желудочка (ЛЖ), которая не объясняется исключительно повышением нагрузки давлением.

Исторически эта группа заболеваний подразделялась на первичные заболевания, при которых сердце является единственным вовлечённым органом, и вторичные формы, при которых кардиомиопатия является манифестацией системного заболевания [14].

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является самым распространенным расстройством со стороны сердечно-сосудистой системы, характеризующимся гипертрофией миокарда без четких внешних причин, таких как гипертония или аортальный стеноз.

В настоящее время наблюдается повсеместный рост числа зарегистрированных случаев этой патологии как за счет внедрения в практику современных методов диагностики, так и, вероятно, в связи с истинным увеличением числа больных ГКМП [8, 9]. Согласно данным последних исследований, распространенность заболевания в общей популяции является более высокой, чем считалось ранее. В общей популяции ГКМП составляет 0,2% или 1 случай на 500 человек [10, 11].

1.1 Определение.

ГКМП – группа заболеваний сердечной мышцы невыясненной этиологии с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся гипертрофией стенок левого желудочка, не обусловленное системными нарушениями и кардиальными причинами [1].

1.2 Актуальность проблемы.

ГКМП и по сей день является актуальной проблемой современной кардиологии и терапии во всем мире. Связанно это с возможным прогрессирующим течением заболевания и развитием смертельных осложнений, таких как:

нарушения ритма сердца;

внезапная сердечная смерть — ВСС;

хроническая сердечная недостаточность — ХСН.

Смертность больных в специализированных центрах, занимающихся данной патологией, составляет 3—6% в год, в общей популяции (по данным неспециализированных региональных центров США и Европы) гораздо ниже (около 1%) . ГКМП остается наиболее частой причиной ВСС у молодых людей (включая спортсменов, у которых ГКМП составляет 50% всех случаев ВСС)[1,5,6].

1.3 История.

Мнения относительно того, кто впервые описал ГКМП различаются, но большинство мнений сошлись на том, что первое описание было опубликовано судебным патологоанатомом Teare более 50 лет назад. Он неоднократно сталкивался с гипертрофией у молодых погибших при внезапной смерти. Учитывая гетерогенность морфологии сердца, многие публикации, посвященные этой же теме беспорядочно использовали свои оригинальные названия , например E,braunwanld и соавторы – идеопатический гипертрофический субаортальный стеноз, E.D. Wighe – мышечный субаортальный стеноз. Таким образом номенклатура стала полностью хаотичной. Но 1970 – х годах, был согласован термин «гипертрофическая кардиомиопатия» (1970. J.Goodwin) .

1.4 Эпидемиология и этиология.

В ходе исследований , проводимых в Северной Америке , Европе, Азии и Африке, было выявлено необъяснимое преобладание гипертрофии ЛЖ у женщин на 0,02-0.23%. Распространенность среди детей неизвестна, но исследования сообщают о заболеваемости от 0.3 – 0.5 на 100000. [1] Геннетические исследования и семейный скрининг показали что ГКМП чаще

передается как аутосомно-доминантный признак, при этом большинство исследований сообщают о небольшом преобладании мужчин (Ж или М преобладание определены). Распространенность ГКМП в разных расовых группах не специфична. Распространенность ГКМП у взрослых 0.02 %–0.2% [23,26].

Большинство исследований сообщают о незначительном преобладании мужчин, в то же время среди разных рас частота ГКМП одинакова.

Braunwald с соавторами в 1964-1968 гг., описали частоту возникновения ГКМП, и показатель заболевания в семье как 33%.

Эхокардиографические исследования у заболевших и членов семей позволило определить признак наследственности болезни в 54-67% с наследованием с различными пенетрантностью и экспрессивностью по аутосомно-доминантному типу (В. Maron с соавт., 1984; S. Greaves с соавт., 1987).

Несмотря на то, что ГКМП признано генетическим заболеванием, подтвердить наследственный характер в 100% случаев не предоставляется возможным, поскольку заболевание вызывается мутациями, не передающимися по наследству в небольших семьях, вероятность наследования в таких случаях всего 50%. Так, S. Greaves с соавторами (1987) показал, что ГКМП у членов семьи больного более вероятно с увеличением числа обследованных лиц. В 67% из 30 семей, ГКМП была обнаружена с тремя и более обследованными родственниками и в 95% из 18 семей с пятью и более обследованными.

В 1989г. J. Jarcho с соавторами установили точную локализацию гена, ответственного за возникновение ГКМП на 14-й хромосоме. Данный факт был подтвержден в исследованиях (J. Hejtmancik с соавт., 1991; M. Epstein с соавт., 1992, и др.). Это ген, кодирующий синтез изоформы β -тяжелых цепей миозина — сократительных белков. Данные белки, как оказалось, образуют толстые нити саркомера и составляют около 30% всех белков сердца. В

присутствии актина, обладая ферментативной активностью, они приводят к гидролизу АТФ. α -цепи миозина представлены преимущественно в предсердиях, β -цепи - главным образом представлены в желудочках сердца. Обе изоформы также образуются в отдельных волокнах скелетных мышц: β -цепи — в медленных (*m. soleus* и др.) и α -цепи — в быстрых (например, в *m. masseter*).

Обнаружены более 40 различных мутаций гена β -тяжелых цепей миозина. Данные мутации обеспечивают замену одной аминокислоты на другую, локализуясь в пределах первых 23 экзонов, кодирующих главным образом синтез белков шаровидной головки молекулы миозина, ответственных за связывание актина и АТФ.

В 30% (до 50%) «семейной гипертрофической кардиомиопатии» обнаружена мутация гена β -тяжелых цепей миозина (A. Abchee с соавт., 1995). Позже обнаружены еще два гена, которые приводят к возникновению этого заболевания. Это ген сердечного тропонина Т, на хромосоме 1, и ген α -тропомиозина на хромосоме 15 (L. Thierfelder с соавт., 1994).

На сердечный тропонин Т приходится примерно 5% белков миофибрилл. Вступая во взаимодействие с тропомиозином, он участвует в регуляции процесса сокращения. 8 мутаций этого гена установлены, все они обусловлены замещением одной аминокислоты на другую и локализуются в части его молекулы, ответственной за соединение с α -тропомиозином. Приводят к заболеванию ГКМП примерно у 15% пораженных семей (H. Watkins с соавт., 1995).

"Дефектный" сердечный тропонин Т обладает пониженной устойчивостью и быстро разрушается, что нарушает стехиометрические взаимоотношения белков саркомера (A. Marian и R. Roberts, 1995).

Около 5% белков миофибрилл составляет α -Тропомиозин. Его основная функция состоит в связывании тонких нитей актина с тропониновым комплексом. Наиболее часто у больных ГКМП имеют место две мутации гена α -тропомиозина, которые в последствии вызывают замену одной

аминокислоты на другую. Мутации гена α -тропомиозина приводят к менее 5% семейных случаев ГКМП (Н. Watkins с соавт., 1995).

В ходе исследований на хромосоме 11 был описан дополнительный, 4-й, локус, мутации в котором привели к возникновению ГКМП в двух семьях (L. Carrier с соавт., 1995). При идентификации ответственного за это заболевание гена им оказался ген, кодирующий синтез сердечной изоформы связывающего миозин белка С. Этот белок, расположенный в А-полосах саркомера, связывает тяжелые цепи миозина в толстые нити и титин — в эластичные нити и принимает непосредственное участие в процессе сокращения. Описаны два вида мутаций белка С, локализующиеся в области участка его молекулы, ответственного за связывание миозина, которые, как предполагают, вызывают нарушение ее сродства к последнему (G. Vonne с соавт., 1995; Н. Watkins, 1995).

Мутации всех четырех сократительных белков — β -тяжелых цепей миозина, тропонина Т, α -тропомиозина и связывающего миозин белка С — приводят в итоге к развитию одного фенотипа ГКМП, следовательно, заболевание представляет собой «болезнь саркомера».

Имеются данные о возможной связи ГКМП с нарушениями хромосом 16 и 7 (Н. Nishi с соавт., 1989; М. Ferraro с соавт., 1990).

В 60-70% случаев обследованных семей ответственные за это заболевание гены еще не идентифицированы (L. Fananapazir и N. Epstein, 1994).

Следуя вышеприведенному можно сделать вывод о том, что ГКМП - генетически гетерогенна по локализации и числу ответственных генов и их мутаций. Несомненно, что новые исследования увеличат перечень этих генов.

В отношении других генов, ответственных за возникновение ГКМП, оказалось, что мутации α -тропомиозина связаны со значительной частотой развития дилатации левого желудочка в поздней стадии заболевания и смерти, как внезапной, так и от сердечной недостаточности (К. Yamaguchi-

Takihara с соавт., 1996), мутации же гена сердечного тропонина Т сопровождаются относительно слабой выраженностью гипертрофии левого желудочка, но высокой частотой внезапной смерти (Н. Watkins с соавт., 1993; J. Moolman с соавт., 1997).

Установлено, что характер мутации гена β -тяжелых цепей миозина определяет не только прогноз, но и выраженность гипертрофии миокарда. Так, мутации с высокой пенетрантностью зачастую связаны с большей выраженностью гипертрофии левого желудочка и толщиной межжелудочковой перегородки, чем мутации с низкой пенетрантностью, сопровождаемые благоприятным прогнозом (S. Solomon с соавт., 1993; A. Marian, 1995, и др.).

Локализация и величина гипертрофии миокарда и обструкции в левом желудочке, отличаются значительной вариабельностью у членов одной и той же семьи — носителей идентичной мутации, включая однояйцевых близнецов, (фенотипическая выраженность ГКМП). Это касается членов разных семей, имеющих одинаковую мутацию. По данным В. Maron с соавторами (1984), клинические признаки болезни у заболевших родственников и обструкция выносящего тракта левого желудочка в покое наблюдается значительно реже, а гипертрофия миокарда мене выражена и обширна. Это свидетельствует о существенном влиянии внешней среды, а также, образа жизни, и, возможно, дополнительных генетических факторов, в качестве модуляторов фенотипической экспрессии заболевания. Доказательством влияния внешней среды служит поражение при ГКМП в большинстве случаев левого желудочка, несмотря на одинаковую экспрессию дефектных β -тяжелых цепей миозина в миокарде обоих желудочков. При этом гипертрофия левого желудочка развивается, по всей вероятности, в ответ на более высокое систолическое давление в нем по сравнению с правым желудочком[18].

Ген АПФ, является одним из генов, модифицирующих выраженность гипертрофии миокарда и характер течения ГКМП у больных с одинаковым

генотипом. Установлено, что его DD-генотип, в отличие от ID и II, гораздо чаще встречается у больных ГКМП, чем у сопоставимых по возрасту и полу лиц без этого заболевания (А. Pfeufer с соавт., 1996) и у незаболевших родственников этих больных (А. Marian с соавт., 1993). Отмечена также связь этого генотипа с повышенным риском внезапной сердечной смерти (А. Marian с соавт., 1993) и большей распространенностью и выраженностью гипертрофии левого желудочка при ГКМП (М. Lechin с соавт., 1995; F. Tesson с соавт., 1997). Так, по данным М. Lechin с соавторами (1994), в 6 раз чаще встречалось увеличение массы левого желудочка свыше 100 г/м² у больных ГКМП с DD-генотипом, чем при II-генотипе, и это было связано с распространением гипертрофии на всю межжелудочковую перегородку, верхушку и боковую стенку левого желудочка.

Важное клиническое значение имеет идентификация мутаций, ответственных за возникновение ГКМП. Как показали сопоставительные ЭхоКГ и генетические исследования S. Solomon с соавторами (1993), отношение толщины межжелудочковой перегородки и свободной стенки левого желудочка, равное или превышающее 1,3, отмечалось у 77% пораженных лиц и у 6% здоровых. Таким образом, в будущем в спорных и неясных случаях диагноз ГКМП позволит установить генетическое исследование при условии идентификации всех возможных мутаций. Его диагностическая ценность очевидна и при наличии других возможных причин гипертрофии левого желудочка, таких как занятия спортом ("сердце атлета"), системная артериальная гипертензия и ожирение. Генетический анализ проб крови обеспечивает наиболее раннюю доклиническую диагностику ГКМП у детей больных. Даже в настоящее время идентификация мутации, прогностически неблагоприятной в отношении внезапной сердечной смерти, дает возможность для ее предотвращения путем имплантации автоматического дефибриллятора-кардиовертера. Это имеет особенно важное значение ввиду отсутствия надежных клинических ЭКГ и ЭхоКГ предикторов внезапной смерти, прежде всего у детей, у которых

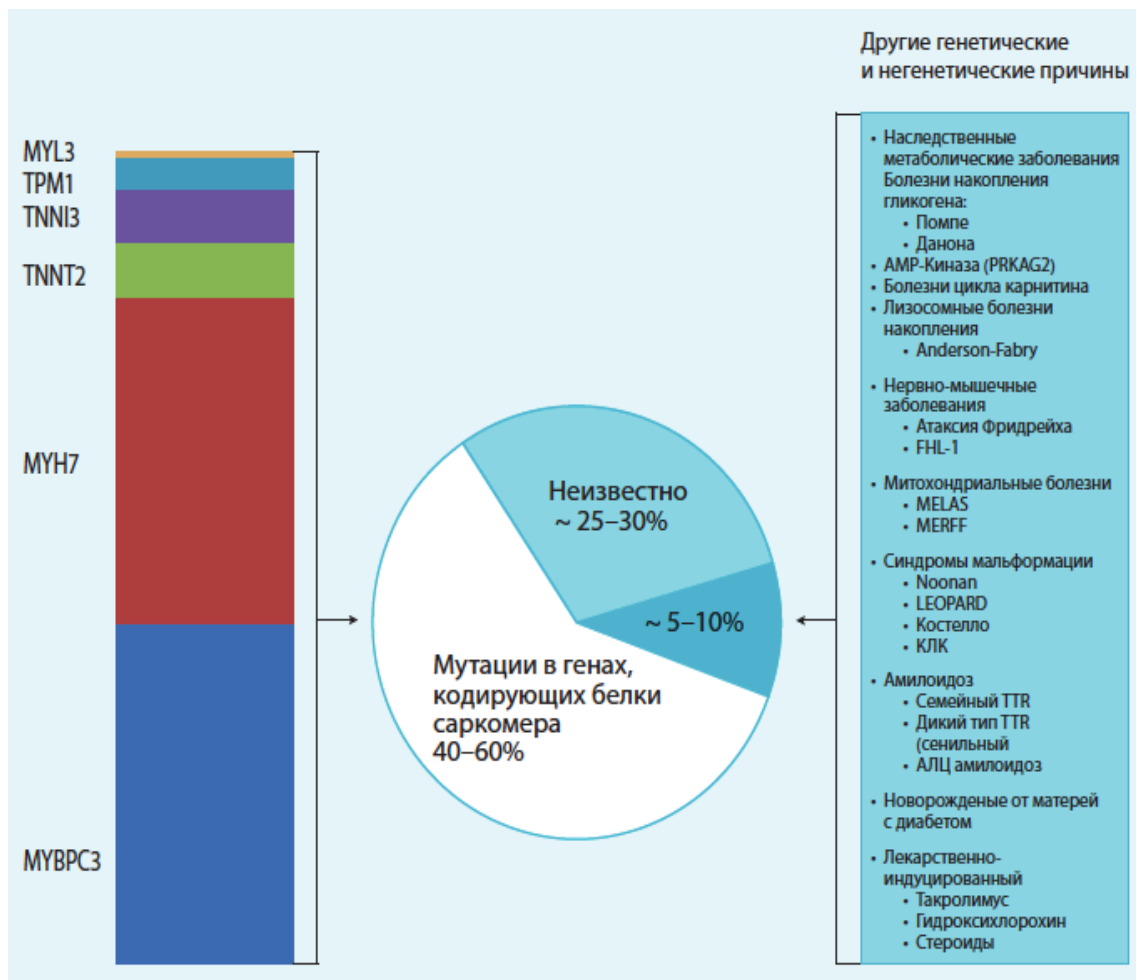


рис.1. Этиология ГКМП.

К другим генетическим причинам, можно отнести целый ряд наследственных нарушений метаболизма и болезней накопления, которые чаще всего манифестируют в детском и молодом возрасте. Сюда же относятся и митохондриальные нарушения: Болезнь Помпе; Болезнь Данона; Синдром Melas; Noonan; Синдром леопарда[1,9,65].

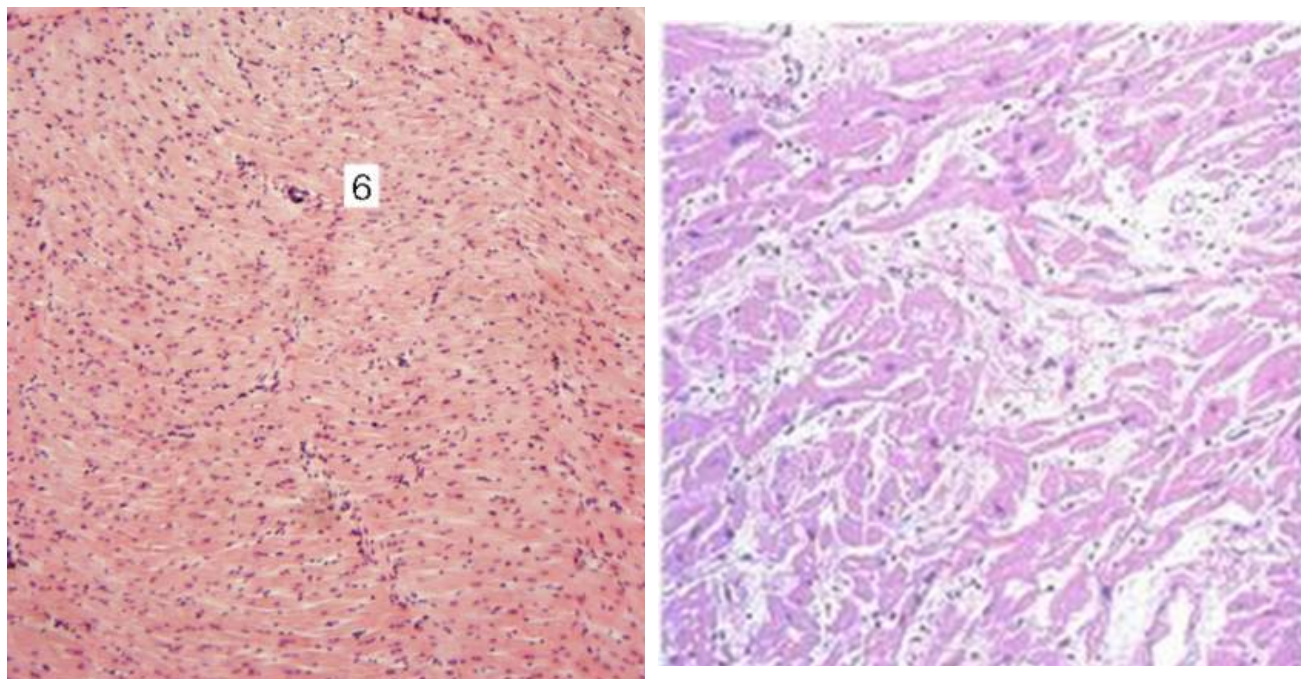
Молекулярно -генетические аспекты;

Gene	Symbol	Frequency	Chromosome
β -myosin heavy chain	MYH7	30-50% (Kaski et al., 2009; Perrot et al., 2005)	14q12
Myosin binding protein C	MYBPC3	30-40% (Kaski et al., 2009)	11p11.2
Cardiac troponinT	TNNT2	<5% (Kaski et al., 2009)	1q32
Cardiac troponinI	TNNI3	<5% (Kaski et al., 2009)	19q13.4
Cardiac troponinC	TNNC1	<1% (Kimura et al., 1997)	3p21.1
α -tropomyosin	TPM1	1-5% (Richard et al., 2003)	15q22.1
Titin	TIN	<1% (Satoh et al., 1999)	2q31
α -Actin	ACTC	<1% (Mogensen et al., 1999)	15q14
Myosin ventricular essential light chain 1	MYL3	<5% (Kaski et al., 2009)	3p21
Myosin ventricular regulatory light chain 2	MYL2	<5% (Richard et al., 2003)	12q24.11

Таб. тяжелая цепь β -миозина (MYH7), легкие цепи миозина (MYL3) (MYL2), α -актин (ACTC), α -тропомиозин (TPM1), сердечный тропонин (TNNI3), сердечный тропонин C (TNNC1), миозин-связывающий белок C (MYBPC3) и тинин (TTN). [17]

1.5 Морфологические изменения.

К характерными микроскопическим изменениям присущим гипертрофической кардиомиопатии относятся гипертрофия кардиомиоцитов, а также нарушение их взаимоориентации, в виде расположенных в хаотичном порядке, под углом друг к другу, волокон, которые пересекаются и образуют завихрения.



а

б

Рис.2 Расположение миоцитов в норме(а) и у больных (б) ГКМП

При гипертрофической кардиомиопатии выявляются значительные нарушения межклеточных соединений, их распределения, расположенные в областях с нарушенной структурой миофибрилл. В норме межклеточные соединения сконцентрированы в области ограниченных вставочных дисков, а в случае патологии соединения располагаются по всей поверхности клеток.

Такие изменения в расположении волокон, заключающиеся их хаотичном распределении, создают благоприятные условия для повторного входа волны возбуждения, в итоге которого возникает пароксизмальное нарушение ритма.

Помимо гипертрофированных волокон миокарда, имеет место наличие скопления гликогена и митохондрий, в том числе и перинуклеарные просветления цитоплазмы, в виде «нимбов». Характерны выраженные дегенеративные изменения, часто встречающееся утолщение эндокарда, а также, несущий вторичный характер, фиброз интерстиция.

Во время микроскопической оценки, в большинстве случаев на

эндокарде утолщенной МЖП наблюдается наличие плоских фиброзных бляшек, расположенных в месте соприкосновения межжелудочковой перегородки со створкой митрального клапана[21].

Выраженные нарушения расположения и взаимоориентации мышечных волокон, а также фиброз эндокарда МЖП, являются характерными изменениями, встречающимися при гипертрофической кардиомиопатии. Остальные микроскопические характеристики малоспецифичны, поскольку их причиной может быть гипертрофия любого другого генеза. При микроскопии эпикардальных коронарных сосудов, у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, изменения не наблюдаются.

1.6 Классификация гипертрофической кардиомиопатии.

Формы ГКМП

1. По кардиогемодинамическому варианту;

Без обструкции выносящего тракта;

С явной обструкцией выносящего тракта;

С латентной (функциональной) обструкцией выносящего тракта;

2. По клиническому течению (Палеев Н.Р)

Бессимптомное течение ;

Клинические проявления ГКМП;

Внезапная смерть на фоне отсутствия каких-либо предварительных симптомов;

3. По стадии гипертрофии ЛЖ:

Умеренная толщина участка гипертрофии – 15-20 мм.

Средней степени – 21-25 мм.

Выраженная – более 25.

Обструктивная ГКМП.

1.7 Формы.

I. Гипертрофия ЛЖ:	
А) Асимметричная ГКМП, в том числе:	
гипертрофия МЖП	
- среднежелудочковая гипертрофия	90%
- апикальная (верхушечная) гипертрофия	1%
- гипертрофия свободной латеральной или задней части МЖП	3%
Б) Симметрическая(концентрическая) гипертрофия	1%
Б) Симметрическая(концентрическая) гипертрофия	5%
II. Гипертрофия правого желудочка (редко в сочетании с гипертрофией ЛЖ)	1%

Таб. 2 Классификация ГКМП в зависимости от локализации гипертрофии (E.D. Wigle)

Под термином «обструктивная кардиомиопатия» понимается такой вариант, при котором в систолу создается значимый градиент давления в покое и/или при нагрузке в выносящем тракте левого желудочка, то есть между камерой желудочка и аортой[23].

Локализация гипертрофии разнообразна, при обструктивной кардиомиопатии, чаще располагается в верхней части межжелудочковой перегородки. Такое расположение называется типичным. При полном раскрытии митрального клапана, максимальное утолщение располагается позади к свободной стенке передней створки митрального клапана.

Возможным местом локализации является уровень ниже крепления передней митральной створки к папиллярной мышце – атипичная среднежелудочковая форма.

Гипертрофия апикальной или задней части перегородки, также является атипичной формой. Эта форма впервые была описана Sakamoto и соавторами

и чаще всего встречается у японцев. Среди апикальной формы выделяют два типа:

1)Изолированная апикальная гипертрофия (ограничена верхушкой желудочка ниже папиллярной мышцы);

2)Смешанная (гипертрофия апикальной части сочетающаяся с гипертрофией дистально-базальной части перегородки);

Возникают тяжелые гемодинамические нарушения , вследствие обструкции выводящего отдела левого желудочка, такие как: увеличение систолического давления в полости желудочка; удлинение периода расслабления; повышение диастолического давления в ЛЖ; митральная регургитация; уменьшение сердечного выброса; ишемия миокарда[23,24].

Выделяют (на основании данных постоянно-волновой доплерографии):

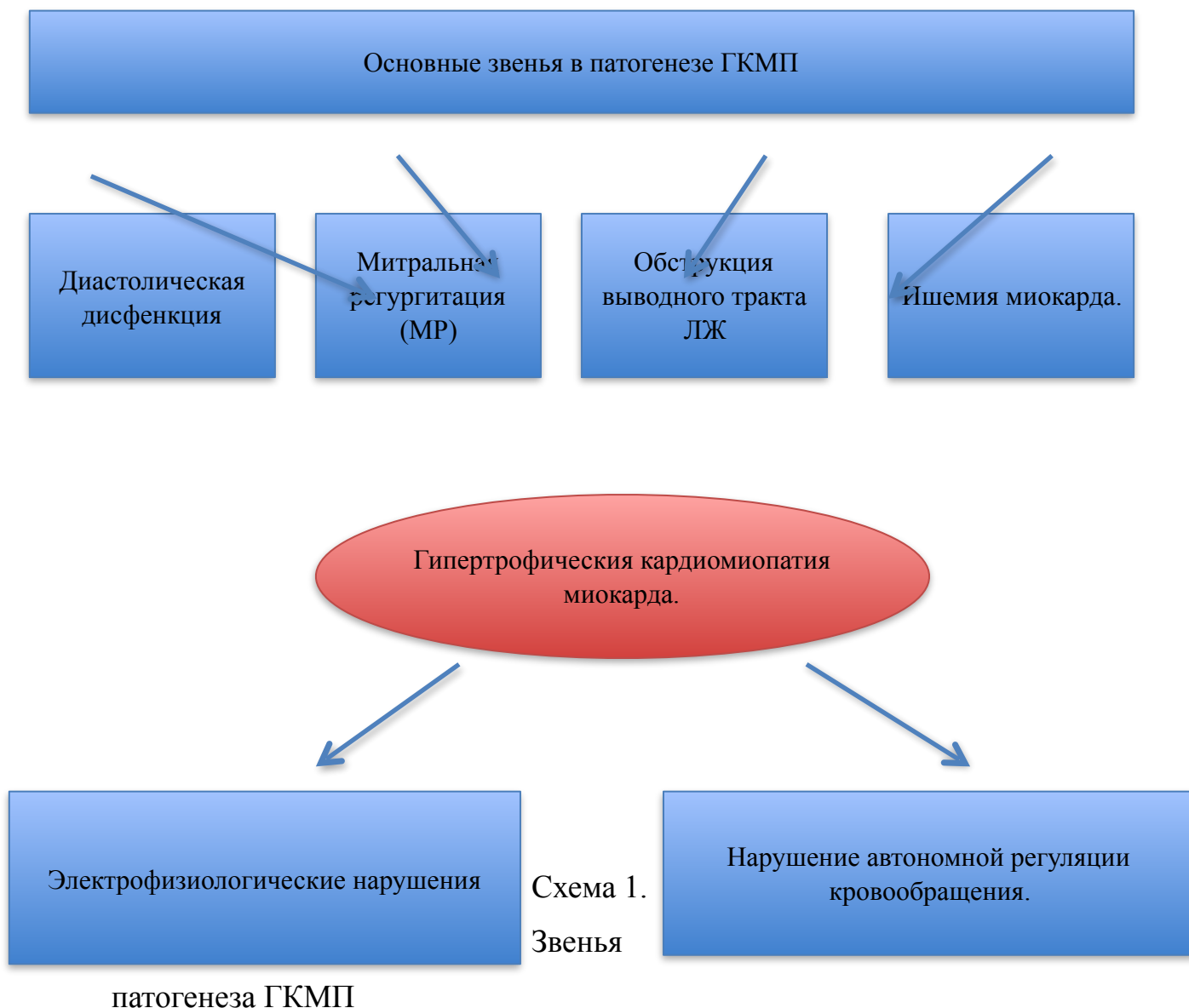
1)Фиксированную обструкцию (градиент давления в этом случае составляет в покое менее 30 мм рт ст.)

2)Латентную(провоцируемая) обструкцию (в этом случае градиент давления может в покое менее 30 мм рт ст, но при нагрузке может увеличиться до уровня более 30 мм рт ст.). Наблюдается при физической нагрузке, приеме препаратов с положительным инотропным эффектом, проведении пробы (Вальсавы), так как все эти факторы приводит к увеличению частоты сердечных сокращений.

У больных описана, также и среднежелудочковый тип, когда гипертрофия располагаясь в средней трети межжелудочковой перегородки, образует сужение между перегородкой и папиллярной мышцей. Данный (обструктивный) тип заболевания с существенным внутрижелудочковым градиентом давления приводит к увеличению напряжения стенки ЛЖ, ишемии сердечной мышцы ЛЖ, и гибели кардиомиоцитов с развитием фиброзной ткани. В этом случае левый желудочек имеет форму колокола[15].

1.8 Патогенез ГКМП

При гипертрофии апикальной части, которая зачастую охватывает и свободную стенку, может произойти облитерация верхушки левого желудочка и смещение ПЖ.



Обструкция выносящего тракта левого желудочка и митральная регургитация.

Определение формы ГКМП важно для определения тактики лечения и существенно определяет клиническую картину заболевания.

В зависимости от градиента обструкции, установлены три гемодинамические подгруппы:

б а з а л ь н а я обструкция	л а б и л ь н а я обструкция	л а т е н т н а я обструкция
градиент в покое ≥ 30 мм рт. ст.	характеризующаяся значительными спонтанными колебаниями внутрижелудочкового градиента давления без видимой причины;	вызывается только при нагрузке и провокационных фармакологических пробах (в частности, вдыхании амилнитрита, при приеме нитратов или внутривенным введением изопротеренола).

Таб. 3 Гемодинамические подгруппы обструкции;

Передне-систолическое движение створок и контакт с межжелудочковой перегородкой, являются основной причиной возникновения обструкции. В типичных случаях обструкции выводного отдела левого желудочка, наблюдается значительная гипертрофия проксимального отдела межжелудочковой перегородки, что в свою очередь приводит к его значительному сужению[62]. Возникает механическое сопротивление, ведущее к увеличению сократительной способности и скорости выброса. Кровь выбрасывается с ускорением, это приводит к образованию зоны низкого давления в выходном отделе левого желудочка и обуславливает «присасывающий эффект» - эффект Вентури.

Вследствие этого феномена передняя створка митрального клапана контактирует с межжелудочковой перегородкой. Кроме того, во время систолы задняя створка митрального клапана при закрытии (смыкании) примыкает к передней створке клапана, примерно на уровне ее середины и свободного края. В норме створки должны смыкаться по свободному краю. Все это приводит к перегрузке левого предсердия и митральной регургитации, в будущем может являться дополнительной причиной развития дилатации левого предсердия[5,54].

В будущем обструкция выводящего тракта ЛЖ приводит к нарушению внутрисердечной гемодинамики, таким как, увеличение систолического давления в полости левого желудочка, увеличению времени расслабления камер, увеличению диастолического давления в ЛЖ, митральной регургитации, ишемии сердечной мышцы, уменьшению сердечного выброса[48,57]. Динамический характер обструкции ВТ ЛЖ при ГКМП проявляется изменением в зависимости от степени нагрузки и сократимости сердечной мышцы. Увеличение градиента давления в ВТ ЛЖ проявляется в условиях снижения постнагрузки, а также, увеличении силы сердечных сокращений при назначении препаратов с положительным инотропным эффектом, проведении пробы Вальсальвы. Выраженность обструкции уменьшается в условиях усиления преднагрузки ЛЖ (увеличение ОЦК, поднятие нижних конечностей), при снижении сократительной способности миокарда и назначении медицинских препаратов с отрицательным инотропным эффектом [39].

Контакт передней створки митрального клапана с МЖП, приводящий к нарушению ее движения, встречается практически у всех больных обструктивной формой ГКМП. В результате этого происходит уплотнение и утолщение створки митрального клапана, а также и места контактана МЖП.

Патофизиологически и прогностически важными факторами у больных ГКМП являются субаортальный градиент и ассоциированное с ним

повышение внутрижелудочкового давления. Данные факторы также отражают механическое сопротивление в выводном тракте ЛЖ[8,53,60].

Доказано, что у больных с обструктивной ГКМП более выражены клинические проявления, более тяжелое течение и прогноз заболевания. [72]. При показаниях (градиент давления ≥ 50 мм рт. ст. в покое или при провокационных пробах у больных с тяжелой симптоматикой) приводит к выбору иных методов лечения.

Обструкция ВТ ЛЖ при обследовании характеризуется наличием систолического шума в III-IV межреберье слева от грудины при аускультации. Для митральной регургитации характерен систолический шум в проекции верхушки сердца с частой иррадиацией в подмышечную область[61].

Диастолическая дисфункция левого желудочка

Диастолическая дисфункция миокарда является одной из определяющих патофизиологических компонентов ГКМП, она определяет клиническую картину, течение и прогноз заболевания.

Активная релаксация и растяжимость сердечной мышцы – это те детерминанты диастолического наполнения левого желудочка, которые нарушаются при ГКМП. Гипертрофия миокарда, беспорядочное расположение сократительных элементов, интерстициальный фиброз приводят к расстройству активного расслабления, снижению податливости левого желудочка, и к повышению сопротивления наполнению левого желудочка, повышению давления наполнения, т.е. к нарушению диастолической функции. Повышение жёсткости миокарда происходит в зависимости от увеличения массы сердечной мышцы, снижению объёма левого желудочка, а также развитию фиброза миокарда у больных ГКМП, что в свою очередь ведет к увеличению диастолического давления (ДД) в левом желудочке. Обструкция левого желудочка ведет к систолической нагрузке на левый желудочек, что в свою очередь влияет на диастолическую функцию.

Систолическая функция левого желудочка у больных ГКМП находится в пределах нормы или увеличена[39,59,61].

Диастолическая дисфункция левого желудочка ведет к увеличению давления в левом предсердии, что в свою очередь приводит к его гиперфункции и гипертрофии, при поддержании адекватного наполнения ригидного левого желудочка. Повышение давления в левом предсердии приводит к его дилатации и повышению давления в легочных капиллярах. Все это ведет к застойным явлениям в лёгких, что отражается в виде одышки и слабости. Эти изменения в левом предсердии приводят к появлению фибрилляции предсердий, тем самым усугубляя состояние.

Диастолическая дисфункция левого желудочка диагностируется и при других патологиях (при клапанных поражениях, при артериальной гипертонии, при ишемической болезни сердца). Однако, диастолическая дисфункция представляет основу гемодинамических расстройств при ГКМП, в следствии генетических расстройств и компенсаторного ответа на нарушения сократительной функции левого желудочка, несмотря на ее вторичность[14].

Диастолическая дисфункция левого желудочка у заболевших ГКМП находится в пределах не менее 80%. Расстройства наполнения левого желудочка отмечены и при обструктивной, и необструктивной формах ГКМП. Расстройства наполнения левого желудочка отмечены и при бессимптомном течении, а также не зависят от интенсивности гипертрофии левого желудочка.

Диастолическая дисфункция с нарушением наполнения левого желудочка, которая приводит к увеличению давления в левом предсердии и КДД левого желудочка, понижению ударного объема (УО) и сердечного выброса (СВ), венному застою в легких, является результатом возникновения одышки, головокружения, пре- и синкопальным состояниям, определяет устойчивость к физическим нагрузкам у заболевших ГКМП. Все вышеприведенное, может быть и зачастую является причиной и иных

существенных патофизиологических механизмов, таких как ишемия сердечной мышцы, обструкция ВТ левого желудочка в сочетании с митральной регургитацией и мерцательной аритмией[57,43].

Клиническим проявлением прогресса диастолической дисфункции и обструкции ВТ левого желудочка является развитие хронической сердечной недостаточности, усугубление ишемии и электрической нестабильности сердечной мышцы. Электрическая лабильность миокарда приводит к нарушению сердечного ритма, включая опасные для жизни аритмии и фибрилляцию предсердий.

ГКМП – это заболевание, сопровождаемое одышкой и болевым синдромом в области сердца. Эти боли имеют характер кардиалгии и/или типичной стенокардии. Многочисленные исследования направлены на изучение происхождения этого феномена, на определение причины ишемии, а также на изучение причины недостаточности кровоснабжения миокарда у больных ГКМП [42].

Ниже приведены возможные причины ишемии миокарда у больных ГКМП:

- 1) относительная коронарная недостаточность, причиной которой является снижение плотности капиллярного русла в гипертрофированном миокарде;
- 2) микроваскулярная болезнь;
- 3) нарушение диастолической функции левого желудочка, приводящее к уменьшению эффективного давления коронарной перфузии в диастолу и патологическим нарушениям микроциркуляции сердечной мышцы;
- 4) уменьшение коронарного резерва;
- 5) появление над эпикардальными коронарными артериями так называемых «мышечных мостиков»;
- 6) сдавливание перегородочных ветвей коронарных артерий;
- 7) обструкция верхнего тракта левого желудочка;
- 8) спазм крупных коронарных артерий;

9) первичные расстройства метаболизма глюкозы, кислорода и жирных кислот в кардиомиоцитах; а также присоединившийся атеросклероз коронарных артерий, особенно в группах пациентов преклонного возраста.

У больных с ГКМП может развиваться тяжелая ишемия вплоть до развития инфаркта миокарда. Исследования в области патологической анатомии доказали наличие очаговых или диффузных изменений миокарда у заболевших ГКМП от начального мелкоочагового фиброза до обширного крупноочагового трансмурального кардиосклероза с интактными коронарными артериями, которые образуются вследствие длительно существующего ишемического процесса [4]. По мере развития болезни у ряда больных отмечено уменьшение насосной функции левого желудочка и/или правого желудочка, связанное с развитием фиброза сердечной мышцы. Фиброз является быть результатом трансформации клеток миокарда, без межклеточные контакты, что часто наблюдается в местах беспорядочного расположения мышечных волокон, или является последствием ишемии и инфаркта миокарда в следствии микроваскулярной патологии, а также сопутствующего коронарного атеросклероза. Крупноочаговый фиброз миокарда может стать причиной истончения стенок желудочков, снижения обструкции выносящего тракт желудочков, ухудшению систолической функции, повышению объёмов полостей сердца, при этом дилатация отмечается в меньшей степени, чем при ДКМП[19].

Важным фактором патогенеза и постепенно нарастающей хронической сердечной недостаточности на начальных стадиях заболевания является рост коллагеновой сети как фактор компенсации. В результате миокардиальной ишемии происходит повреждение и гибель части кардиомиоцитов, склерозирование погибших клеток, изменение положения оставшихся кардиомиоцитов, в результате чего изменяются физические характеристики полостей сердца и, как следствие, нарушается его функция. Эти структурно-функциональные нарушения приводят к развитию заболевания[12,17].

Старшим возрастным группам больных ГКМП сопутствует атеросклероз коронарных артерий и встречается примерно в 25% случаев больных ГКМП старше 45 лет, а в некоторых случаях является причиной манифестации заболевания, прежде протекавшего латентно.

Коронарный атеросклероз может явиться причиной синкопальных состояний и внезапной смерти больных ГКМП среднего и пожилого возраста. Следовательно, проведение коронароангиографии является обязательным у больных ГКМП, с болевым синдромом в грудной клетке.

Наличие серьезной обструкции выносящего тракта левого желудочка, гипертрофии миокарда, диастолической дисфункции и ишемии сердечной мышцы, являются важнейшими и тесно связанными между собой проявлениями тяжести заболевания, функциональных нарушений больных[8,12].

1.9 Диагностика.

Диагноз гипертрофическая кардиомиопатия ставится на основании наличия нескольких критериев. В первую очередь, увеличение толщины стенки левого желудочка, которое было обнаружено с помощью любого доступного метода визуализации. Помимо этого болезнь включает в себя фиброз миокарда, морфологические нарушения в аппарате митрального клапана, аномальную коронарную микроциркуляцию и ,редко, изменения ЭКГ. Поскольку заболевание является полиэтиологичным, нельзя исключить поиск системной причины. Некоторые пациенты должны быть подвержены специализированным лабораторным тестированиям и ,в частности, генетическому анализу[20,42].

Критерий	Примечания
----------	------------

<p>Толщина стенки более 15 мм , в одном или нескольких участках миокарда.</p>	<p>Измерения проводятся с помощью любого доступного метода визуализации такого как, ЭхоКГ, МРТ и КТ.</p> <ul style="list-style-type: none"> • В случае генетической и не генетической этиологии, нарушения могут проявляться с меньшей степенью утолщения стенки – 13-14 мм, поэтому диагноз требует оценки ряда особенностей, подробный сбор семейного анамнеза, оценка симптомов и системных признаков, ЭКГ, лабораторные тесты и ЭхоКГ. • В семьях с генетическими формами ГКМП, носители мутаций могут иметь недиагностические морфологические аномалии, которые иногда ассоциируются с аномальными ЭКГ-находками. Наличие любой аномалии (деформации миокарда, перенесистолическое движение створок МК и т.д) особенно в сочетании с ЭКГ-находками, повышает вероятность заболевания у родственников
---	---

<p>Возраст.</p>	<p>Один из важных критериев диагностики, который необходимо принимать во внимание при рассмотрении причин. Например, наследственные метаболические нарушения и врожденные симптому встречаются чаще у новорожденных и в младенческом возрасте. Тогда как амилоидоз «дикого типа» заболевание мужчин в возрасте старше 65 лет.</p>
<p>Специфические особенности анамнеза жизни.</p>	<p>Наличие внезапных сердечных смертей, необъяснимая сердечная недостаточность, трансплантация сердца, постановка кардиостимулятора и наличие системных заболеваний (инсульт, сахарный диабет, почечная дисфункция и т.д)</p>

<p>Анализ родословной.</p>	<p>Большинство генетических форм ГКМП передаются аутосомно-доминантным путем, поэтому характеризуются наличием случаев заболевания в каждом поколении, с передачей от родителей обоих полов и составляет 50% риска для потомства. Х-сцепленное, следует заподозрить, если мужчины являются единственными или наиболее сильно пораженными индивидуумами.</p> <p>Аутосомно-рецессивное наследование встречается реже.</p>
<p>Н а л и ч и е к а р и а л ь н ы х / некардиальных симптомов.</p>	<p>Часто пациенты предъявляют жалобы на загрудинные боли, одышку, сердцебиение, синкопальные состояния. Ряд некардиальных симптомов, являются специфичными для конкретных диагнозов. Например, нейросенсорная тугоухость характерна для синдрома Леопард, митохондриальных заболеваний; туннельный синдром, встречается при старческом амилоидозе «дикий тип»; Пальпебральный птоз, сопровождает Синдром Noonan, синдром леопард и т.д</p>

Таб 4. Диагностические критерии ГКМП.

В ходе исследования сердечно-сосудистой системы, результаты зачастую оказываются в пределах нормы, но у пациентов с обструкцией выводного

тракта левого желудочка может быть диагностирован ряд особенностей. Большинство пациентов с обструкцией выносящего тракта левого желудочка имеют признаки митральной регургитации.

При проведении стандартной ЭКГ результаты могут быть в пределах нормы (6%), но в большинстве случаев выявляются признаки гипертрофии ЛЖ, аномалии S-T и зубца T, а также наличие патологического зубца Q. ЭКГ является чувствительным но неспецифичным способом диагностики. Другие состояния, такие как ишемия миокарда или инфаркт, могут иметь место на момент постановки диагноза. Частота аритмий, выявляемая во время ЭКГ, зависит от возраста. Бессимптомная непродолжительная желудочковая тахикардия со скоростью 120-200 ударов в минуту встречается у 25% взрослых с ГКМП [1]. Пароксизмальные наджелудочковые аритмии возникают во время амбулаторного электрокардиографического мониторинга в до 38% случаев. Амбулаторный мониторинг ЭКГ рекомендуется для оценки риска внезапной сердечной смерти инсульта [33].

Первое место в диагностике и мониторинге ГКМП занимает эхокардиография (ЭхоКг).

Характеристики.	Описание.
-----------------	-----------

<p>Локализация гипертрофии.</p>	<p>У большинства пациентов гипертрофия затрагивает межжелудочковую перегородку в базальном сегменте, но зачастую распространяется и на боковую стенку, а также верхушку ЛЖ. Гипертрофия может быть обнаружена в любом месте, включая правый желудочек. Для всех методов визуализации следует придерживаться стандартизованного подхода к сегментации и номенклатуре миокарда.</p>
<p>Морфологические нарушения.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • У трети пациентов имеется переднесистолическое движение створок митрального клапана, что приводит к обструкции выносящего тракта ЛЖ. • У другой части пациентов латентная обструкция, которая возникает при нагрузке. . • Другие морфологические признаки, способствующие развитию обструкции выносящего тракта ЛЖ(аномалии сосочковых мышц (гипертрофия, переднее и внутреннее смещение) и аномалии створок митрального клапана, такие как удлинение).

<p>Увеличение градиента давления.</p>	<p>Увеличение градиента давления ≥ 30 мм рт.ст. в состоянии покоя или во время физиологической провокации, приеме препаратов с положительным инотропным эффектом, проведении пробы (Вальсавы), так как все эти факторы приводит к увеличению частоты сердечных сокращений.</p>
---------------------------------------	---

Таб.5 ЭхоКГ диагностика ГКМП

После того , как было обнаружено увеличение градиента давления, важно исключить обструкцию, не связанную с переднесистолическим движением створок митрального клапана. Обычно систематическая двумерная (2D) и доплеровская эхокардиография является информативной для определения механизма и тяжести обструкции выносящего тракта ЛЖ. В случае, когда неинвазивные способы бедны, у отдельных пациентов может быть примененна трансоэзофагеальная эхокардиография (ТОЭ) или инвазивные измерения давления в сочетании с МРТ[48].

Также , необходимо иметь в виду, что апикальная гипертрофия, может остаться незамеченной из-за артефактов. Плохая визуализация боковой стенки в том числе затрудняет диагностику. В спорных случаях для определения локализации следует использовать контрастные вещества для ультразвука.

Трансоэзофагеальная эхокардиография рекомендуется как альтернативный или дополнительный метод . Особенно эффективно применение этого метода у пациентов с обструкцией выносящего тракта ЛЖ, в случае если механизм неясен, для оценки аппарата митрального клапана при подозрении на выраженную митральную регургитацию, вызванную аномалиями клапанов. У пациентов, перенесших миэктомию перегородки,

ТоЕЭхоКГ должна использоваться для руководства хирургической стратегией и для выявления хирургических осложнений (дефект межжелудочковой перегородки и аортальной регургитации (АР)) и остаточной обструкции выводного тракта ЛЖ.[27]

МРТ также охватывает несколько аспектов и может предоставить подробную информацию о морфологии сердца, данных желудочковой функции и характеристику тканей миокарда. Рекомендованно пациентам с плохой или недостаточной визуализацией, полученной с помощью ЭхоКГ, чаще всего это встречается при локализации гипертрофии на переднебоковой стенке, верхушке левого желудочка и в правом желудочке[35].

Глава 2. РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК В ЛЕЧЕНИИ ОБСТРУКТИВНОЙ ГКМП.

Выбор тактики лечения, должен быть основан на оценке состояния пациента, нарушений митрального со стороны митрального клапана, распространенности и локализации.

2.1 Очерк различных методик

2.1.1 Миоэктомия

Миоэктомия – вариант лечения пациентов, для которых медикаментозная терапия оказалась малоэффективна или неэффективна. Рассматриваются больные, имеющие стойкие симптомы и градиент давления более 50 мм рт. ст. в состоянии покоя или после физиологической провокации. Миоэктомия успешно выполняется в течение 30 лет, в опытных центрах с низкой хирургической смертностью, составляющей 1%, и успешна в уменьшении как градиента, так и симптомов. Послеоперационная выживаемость, составляет 1% в год. Прием лекарственных средств, может быть уменьшен или совсем прекращен после операции. Уменьшение градиента после операции достаточно высоко. У пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий модифицированная

интраоперационная катетерная процедура может быть выполнена одновременно с миокэктомией, для предотвращения послеоперационной фибрилляции[58,60].

Крајсег и соавт. высказали мнение о том, что, поскольку обструкция чаще всего вызвана переднесистолическим движением митрального клапана, замещение митрального клапана может быть логичным и успешным способом облегчения обструкции. Однако этот подход имеет основной недостаток, заключающийся в том, что у пациента теперь есть пожизненный протез клапана. Для молодых пациентов, получающих механические протезы, требуется антикоагуляция с варфарином с риском кровотечения от 1% до 2% в год. Все такие пациенты подвержены риску неудачной постановки клапана и эндокардиту. Из-за этих недостатков всегда предпочтительны щадящие операции с миактомией и митральным клапаном.

Исключение составляют пациенты с митральной регургитацией связанной с пороком митрального клапана: митральный клапанный или кольцевой кальциноз с ограничением движения, тяжелый митральным пролапсом или эндокардитом.

Наиболее распространенным серьезным осложнением миктомии является полная блокада сердца, который возникает у 10% пациентов. Сообщается о дефекте межжелудочковой перегородки 2%. Преходящая блокада сердца может исчезнуть после операции [1,54]. Пациенты имеющие до операции блокаду левой ножки пучка Гисса, имеют более высокий риск развития полной сердечной блокады. Резекция, проводимая слишком близко к аортальному клапану может привести к дефекту межжелудочковой перегородки. Поскольку эта область не играет никакой роли в этиологии, следует избегать резекции здесь, предпочтительнее резекция ниже - в середине перегородки. Также осложнение, которое может наступить после операции связано с риском инфекции и инсульта, особенно у пожилых людей.

2.1.2 Пероральная антикоагуляционная терапия.

Европейское общество кардиологов (ESC) рекомендует, всем пациентам с ГКМП и стойкой или пароксизмальной ФП получать пероральную антикоагуляцию (ОАС). Для пациентов, которые не могут по тем или иным причинам принимать ОАС, назначаются антиагреганты (аспирин или клопидогрель), хотя результаты исследований свидетельствуют о том, что они менее эффективны для профилактики инсульта по сравнению с ОАЦ. Данных об использовании новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с ГКМП нет, хотя они могут быть рассмотрены для пациентов, неспособных достичь терапевтического эффекта к антагонистам витамина К.12 [32].

2.1.3 Электрофизиологическая терапия. Дефибрилляторная терапия.

Дефибрилляторная терапия является нехирургической терапией, при которой доказано снижение смертности у пациентов с ГКМП. Риск внезапной сердечной смерти не является гомогенным в популяции ГКМП.

Широко признано, что внутреннее размещение кардиовертера-дефибриллятора оправданно для вторичной профилактики у пациентов, которые перенесли фибрилляцию желудочков или тахиаритмию. Однако вопрос о том, какие группы пациентов с ГКМП требуют первичной профилактики с использованием кардиовертера - остается областью интенсивного изучения. До недавнего времени считалось, что наличие или отсутствие исторических и клинических характеристик позволяет точно оценить риск внезапной сердечной смерти у пациентов с ГКМП [40]. Однако эта модель имеет несколько ограничений. Это давало каждому коэффициенту риска равный вес, хотя некоторые из них, несомненно, имеют более высокий риск, чем другие, и каждая переменная рассматривалась как двоичная, хотя некоторые (например, толщина левого желудочка) связаны с непрерывным увеличением риска с увеличением значений. Было проведено большое

ретроспективное когортное исследование, в ходе которого была разработана и утверждена новая модель прогнозирования риска. В этом исследовании использовались факторы риска, связанные с повышенным риском внезапной смерти, по крайней мере, в одном опубликованном многовариантном анализе. Эти факторы используются в формуле, полученной из этой когорты для расчета пятилетнего риска внезапной сердечной смерти. ESC приняла эту модель прогнозирования и одобрила размещение кардиовертера пациентам с рассчитанным пятилетним риском 6% [11]. Другие факторы, такие как, наличие апикальной аневризмы и наследование множественных саркомерных генных мутаций расцениваются как промежуточный риск (4-6% в соответствии с ESC). Однако данных для поддержки этого подхода не много [49].

2.2 Эндоваскулярные методики.

Развитие интервенционной кардиологии в 80-х и 90-х годах прошлого столетия привело к попыткам устранить обструкцию ЛЖ с помощью катетерных методов, что привело к снижению заболеваемости и смертности от ГКМП. Идея индуцирования инфаркта перегородки с помощью катетерных методик была в первую очередь высказана в наблюдениях, в ходе которых было показано, что миокардиальная функция выборочных участков левого желудочка может быть подавлена посредством баллонной окклюзии питающей артерии при ангиопластике. Градиент давления значительно снизился, когда первая артерия, питающая перегородку, была временно закрыта ангиопластическим баллонным катетером [56]. Предположение использовать спирт для постоянной абляции гипертрофированной перегородки, вероятно, было получено из работы Brugada и соавторов, имеющих дело с лечением желудочковых аритмий путем интракоронарной инъекции алкоголя.

По меньшей мере, две группы исследователей почти одновременно обосновали применение алкоголя для лечения пациентов с ГКМП. Gietzen и соавторы, представили свои предварительные результаты на ежегодном конгрессе Немецкого кардиологического общества в апреле 1994 года, а также Sigwart (ASA), в Королевском госпитале Бромптона в Лондоне в июне 1994 года, с последующим описанием первых трех случаев в журнале «Ланцет» годом позднее[22].

2.2.1 Технические аспекты алкогольной септальной абляции.

Техника этой процедуры, за свою короткую историю неоднократно модифицировалась. Несколько исследовательских групп пытались определить оптимальную дозу алкоголя, которая будет оказывать достаточный гемодинамический и клинический эффект, а также с низкой частотой осложнений. Начальные дозы алкоголя составляли до 11 мл, с тенденцией к понижению алкоголя постепенно до 1-3 мл 96% спирта. Предлагались более низкие дозы алкоголя 1-2 мл «низкая доза» и меньше 1 мл «ультра-низкая доза». Но такой маленький диапазон оказался неэффективен, было принято решение вернуться в рекомендуемые 1-2 мл. Исследования показали, что низкие дозы спирта приводит к желаемому снижению градиента давления в 70-80%. Доза меньше 1 мл уже оказалась менее эффективна. [22]

Также существует другая методика, касающиеся планирования дозы спирта, используемая другими сторонниками этого метода. Согласно этому методу, число используемых миллилитров спирта, должно соответствовать ширине межжелудочковой перегородки в сантиметрах.

В поиске улучшения методики, были попытки использовать различные альтернативные варианты, для подобной манипуляции на основе катетерезации. Изначальные гемодинамические улучшения, были продемонстрированы с использованием wall-стента (закрытого),

имплантированного в проксимальную часть левой передней нисходящей артерии, для окклюзии септальных ветвей. Также проводилась септальная абляция с использованием частиц пенополивинилового спирта и цианоакрилата, но в конечном итоге эти варианты не нашли своего применения.

Окклюзия сосудов перегородки спиральями – может быть вариантом у пациентов с невозможностью использования спирта. Аналогично, эмболизация перегородки с использованием микросфер Embozene (CeloNova, San Antonio, TX) может снизить частоту постоперационного блокады сердца. Также эндокардиальная радиочастотная абляция была оправдана у пациентов с нарушением проводимости или предыдущей неудачной миктотомией или абляцией. Все эти методы введены, как возможные, безопасные и эффективные, но поскольку были проведены на не большом количестве пациентов, их следует считать более или менее экспериментальными[25].

Выявление оптимальной артерии для введения спирта представляет собой очень важную задачу . Первоначальный подход состоит в выполнении манипуляции на первой септальной ветви; по рекомендациям, процедура должна быть проведена, когда градиент давления снижается после раздутия баллонного катетера в артерии, приводящей к ишемии целевого сегмента межжелудочковой перегородки. Kuhn H.J и другие специалисты разработали и использовали эту стратегию на протяжении всей истории АСА.

Было обосновано применение контрастной эхокардиографии миокарда для выявления оптимальной артерии, в ходе которой сначала вводили небольшое количество контрастного вещества в потенциально целевую артерию. Проводится определение и подтверждение локализации, а также данных о том что эта ветвь не кровоснабжает другие зоны миокарда. Такой подход, основанный на эхокардиографии, помогает легко исключить всех пациентов с риском развития обширного некроза, вызванного введение спирта в перегородку миокарда. Таким образом, этот метод был признан во

всем мире, а затем дополнен и улучшен с использованием-эхокардиографии [1, 27, 52].

Производится недозированная нехирургическая редукция массы и сократимости гипертрофированного миокарда базальной части межжелудочковой перегородки, ответственной за формирование субаортальной обструкции левого желудочка. Это достигается посредством контролируемого и строго локализованного введения этанола в первую септальную ветвь LAD. Абляция этанолом приводит к возникновению четко ограниченного субаортального некроза МЖП, занимающего, по данным позитронно-эмиссионной томографии не более 10% массы левого желудочка. Градиент давления в путях оттока из левого желудочка обычно снижается сразу же после проведения этаноловой абляции. Непосредственный эффект связан с гипокинезией межжелудочковой перегородки [57]. Кроме того, нарушения проведения возбуждения вследствие развития блокады правой ножки пучка Гиса вызывают неравномерное сокращение левого желудочка и разобщение движения МК и МЖП. Дальнейшее уменьшение обструкции в более отдаленном периоде связано с процессами ремоделирования и расширения путей оттока вследствие замещения участка химического некроза миокарда рубцом. Изменения геометрии левого желудочка ведут к уменьшению скорости выносящего потока и, следовательно, к уменьшению притягивающих сил, вызывающих переднее систолическое движение митрального клапана, в результате чего нормализуется положение створок митрального клапана и значительно редуцируется митральная регургитация. Улучшение гемодинамики в отдаленном периоде после абляции обусловлено и изменениями диастолической функции в связи с уменьшением его ригидности вследствие регрессии гипертрофии [17].

При выполнении данной методики производится инфузия через балонный катетер 1-3 мл 96 % спирта в септальную ветвь, что в свою очередь

приводит к формированию некроза гипертрофированного отдела межжелудочковой перегородки и места контакта со створкой митрального клапана, составляющего 3-10% массы миокарда левого желудочка. После проведения наблюдается значительное снижение градиента давления в выводном тракте левого желудочка, уменьшение обструкции и недостаточности митрального клапана, вследствие ремоделирования левого желудочка, а также редукции гипертрофированного миокарда МЖП, что в общем итоге приводит к исчезновению негативных симптомов[24,53].

2.2.2 Показания и противопоказания к проведению .

Существует ряд показаний к проведению данной манипуляции, которые включают в себя клинические, гемодинамические и анатомические аспекты.

Клинические показания.	<ul style="list-style-type: none"> • Одышка; • Стенокардия III-IV функц.класс; • Наличие других симптомов (синкопальные состояния) *симптомы значительно влияющие на качество жизни, серьезно ограничивающие повседневную активность, на фоне приема лекарственных средств.
Гемодинамические .	<ul style="list-style-type: none"> • Градиент давления в выводном тракте ЛЖ (покой/провокация) более 50 мм.рт ст., связанный с передне-систолическим движением МК и гипертрофией межжелудочковой перегородки.

Анатомические.	Толщина межжелудочковой перегородки соответствует достаточной, для безопасной и эффективной процедуры.
----------------	--

Таб 6. Показания к АСА.

Применение алкогольной септальной абляции, показано больным в случае неэффективности медикаментозного лечения, невозможности по тем или иным причинам, проведения оперативного вмешательства у пациентов с уровнем градиента давления 50 мм рт.ст в покое, а также наличием сердечной недостаточности (II-IV функциональный класс) и у пациентов с неуспешной миэктомией. Процедура проводится при разных видах обструкции, включающих в себя среднежелудочковую, субаортальную обструкцию [39].

Противопоказаниями к манипуляции служит сопутствующая сердечно-сосудистая патология, которая нуждается в проведении хирургического вмешательства, такая как ишемическая болезнь сердца и необходимое при этом аорто-коронарное шунтирование, отрыв хорд митрального клапана и последующая их реконструкция. В этих случаях показано выполнение миэктомии, которая может осуществиться, в ходе вышеперечисленных вмешательств.

Процедура не показана пациентам молодого возраста (младше 21 года) и не рекомендована взрослым до 40 лет. Этим группам пациентов показано проведение хирургического вмешательства – миэктомии [45].

2.2.3 Эффективность и безопасность.

Первые 3 пациента, которых лечили Sigwart и его группа исследователей, показали прекрасное улучшение уже в первый день после проведения АСА. Аналогичным образом авторы как в Северной Америке, так

и в Европе постепенно публиковали хорошие краткосрочные и долгосрочные результаты у пациентов, проходящих АСА. Быстрое постпроцедурное снижение градиента давления вызвано главным образом некрозом миокарда. Основным механизмом более позднего изменения градиента давления после АСА является ремоделирование (расширение) полости ЛЖ за счет развивающегося вторично некрозу и фиброзу перегородки. Соответственно, сокращение базальной перегородки сопровождается постепенным уменьшением массы ЛЖ, в течение первого послеоперационного года, улучшение диастолической функции и уменьшение степени митральной регургитации. Ремоделирование ЛЖ длится 6-12 месяцев и, как показывают наблюдения, быстрее у пожилых пациентов с более легкой степенью ЛЖ гипертрофии, чем у более молодых пациентов. АСА, приводит к выраженному клиническому улучшению примерно у 90% пациентов, при этом снижение функционального класса Ассоциации Нью-Йоркской Сердечной Ассоциации на 1,5 класса [1,12,45].

Причины госпитализации после алкогольной септальной абляции.

Курс и продолжительность госпитализации после АСА - как после инфарктов миокарда - зависят от наличия осложнений. Во время самой процедуры у части пациентов развивается полная блокада проводящей системы сердца, требующая временной или постоянной кардиальной стимуляции. Это наиболее распространенное серьезное осложнение, частота возникновения которого снизилась до 20% посредством использования малых доз спирта и его крайне медленного введения[37].

Около половины из них (10%) позднее требуют имплантации кардиостимулятора на постоянной основе. По оценке исследователей, сердечная стимуляция все же необходима в отношении трети уже первично простимулированных пациентов в долгосрочной перспективе последующих наблюдений. Однако развитие полной блокады сердца очень трудно предсказать: она может повторяться в течение одной госпитализации даже

через несколько дней после АСА . В последнее время исследователи выяснили, что 96% полных сердечных блокад происходило в течение 5 дней после АСА; в следствии этого минимальная продолжительность госпитального пребывания должна соответствовать этому промежутку времени . Интересно, что обычная продолжительность госпитализации в США не превышает трех дней.

Острые интраоперационные нарушения ритма, требующие немедленной электрической кардиоверсии/дефибрилляции представляют собой еще одно существенное осложнение. Опыт показывает, что они возникают у 2-4% пациенто. В этом отношении они напоминают первичные вентрикулярные эпизоды фибрилляции у пациентов с острым инфарктом миокарда[29].

Другие осложнения АСА встречаются в исключительных случаях, и они схожи с осложнениями при других оперативных вмешательствах, начиная обширными кровотечениями на месте артериального доступа или диссекции коронарной артерии и заканчивая прорывом правых камер сердца во время размещения временного кардиостимулятора в правом желудочке. Утечка спирта в нецелевую коронарную артерию или появление дефекта интервентрикулярной перегородки может, также, быть описано как редкое осложнение. В отличии от первого десятилетия результатов с использованием АСА в клинической практики, я считаю, что сейчас послеоперационная смертность, связанная с АСА , не должна превышать 1% в специализированных профильных медицинских учреждениях[38,60] .

ГЛАВА 3. ПРЕЗЕНТАЦИЯ СЛУЧАЯ.

3.1 Представление о пациенте 1.

Пациентка Д., 66 лет поступила в ГМПБ №2 в 21.10. 2016 года. Предъявляла жалобы на: одышку при физической нагрузке (ходьба до 500 м),

сопровождаящуюся слабостью, головокружением, синкопальные состояния, эпизодами учащенного сердцебиения.

Из анамнеза заболевания было известно, что ГКМП, носящая наследственный характер, диагностировалась у больной в течение 6 лет. С 2010 стала отмечать снижение толерантности к физическим нагрузкам. Получала терапию кордароном 200 мг/сут, атенололом 50 мг/сут.

Проведены обследования: суточный мониторинг ЭКГ, ЭХО-КГ, клинический минимум.

При ЭхоКГ выявлялись признаки асимметричной ГКМП с обструкцией ВТЛЖ: утолщение базального и среднего сегментов МЖП до 2,1 см Пиковый систолический градиент давления в ВТЛЖ в покое 85 мм. рт. ст.; постэкстрасистолический 180 мм. рт. ст.

На основании жалоб пациентки, анамнеза, данных обследования был сформулирован диагноз: обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Аритмогенно обусловленные синкопальные состояния. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III функционального класса (ФК) по классификации NYHA.

Проведение вмешательства спиртовой септальной абляции.

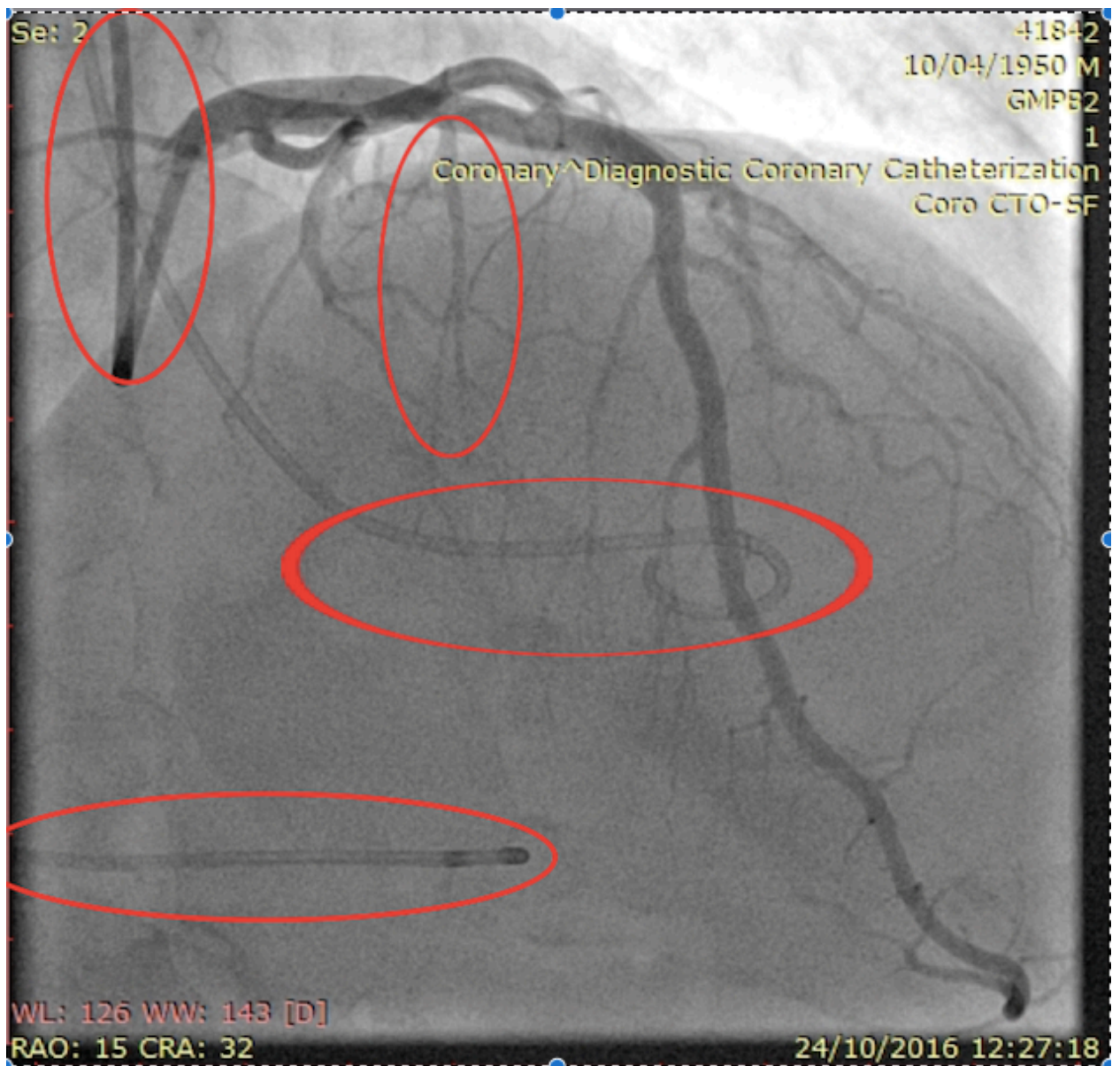


Рис.2

- 1) Гайд катетер 6Fr JL - 4.0 Проведен через правую лучевую артерию. Подключено инвазивное измерение давления из аорты.
- 2) Целевая септальная ветвь для введения спирта. Одна, диаметр 2.0 мм.
- 3) Катетер Pig tail 5Fr. Проведен через левую лучевую артерию через АО клапан в ЛЖ для контроля градиента давления.
- 4) Электрод проведенный через яремную вену, для стимуляции в режиме VVI с частотой 50 для устранения последствий возможной AV-блокады

Перед вмешательством с учетом возможной не диагностированной ИБС проводится коронарография в стандартных проекциях, в том числе и чтобы

определить анатомию септальных ветвей. Проводиться установка и контроль электрода. Также до вмешательства проводиться инвазивное измерение градиента между ЛЖ и давлением в аорте.



Рис. 3 Далее выбирается максимально удобная позиция для проведения коронарного 0.14 проводника в целевую септальную ветвь.

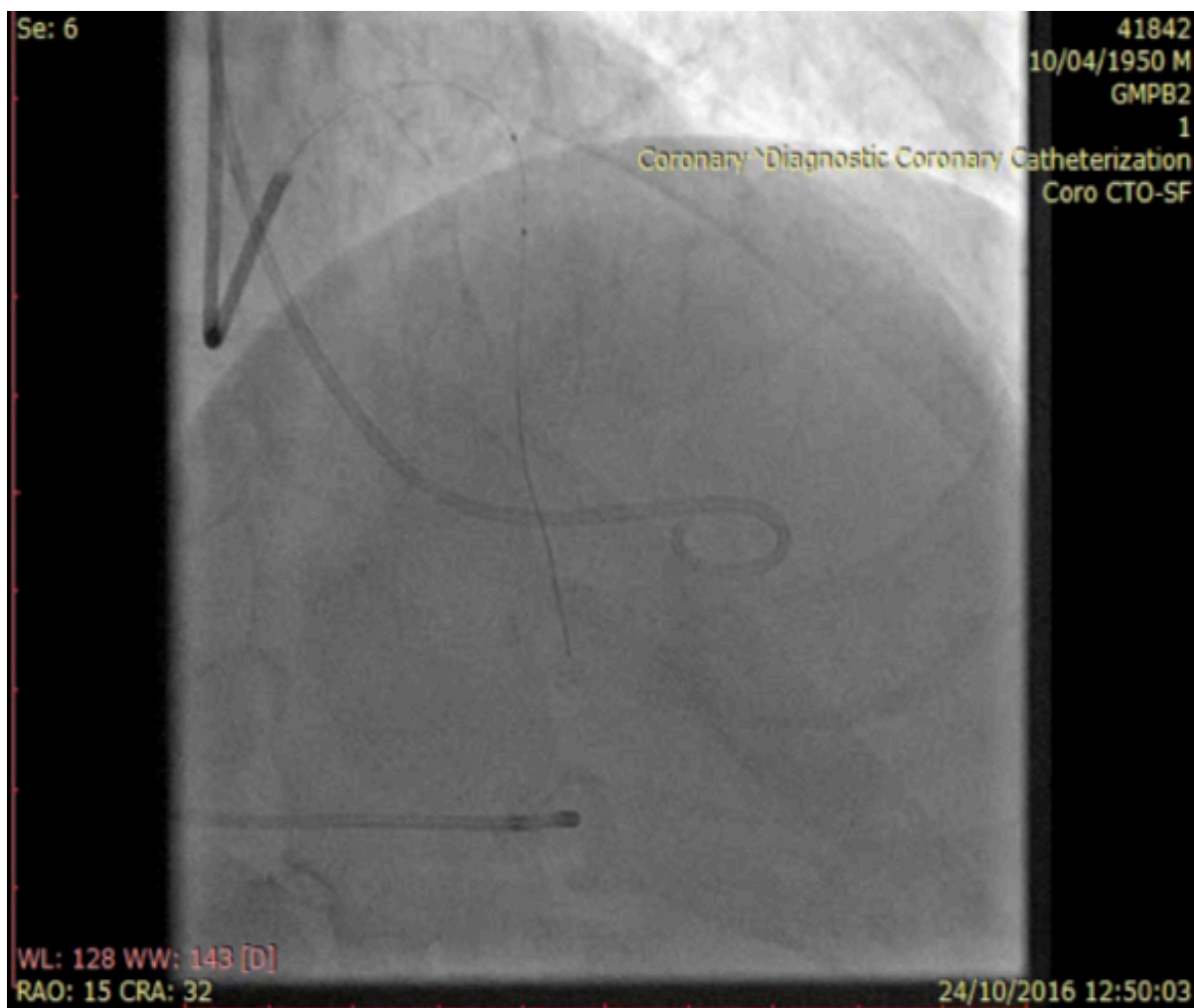


Рис.4. По проводнику в целевую септальную ветвь проводится и раздувается соответственного диаметра специальный OTV баллон имеющий канал для введения спирта и контраста в дальнейшем. В данном случае диаметр баллона составил 2 мм. Очень важно обеспечить полную герметичность для не попадания спирта в иные участки коронарного русла.

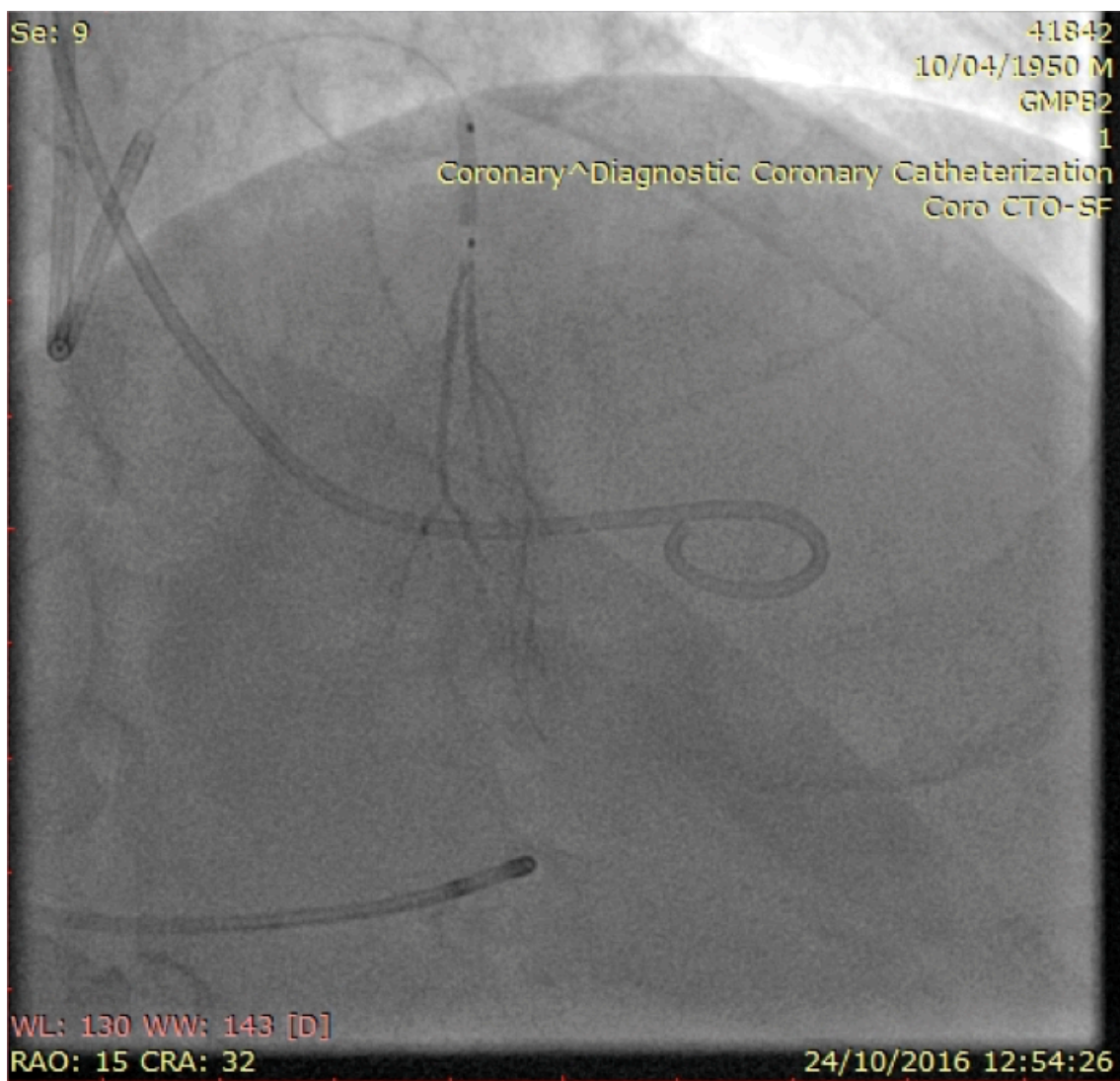


Рис.5 Далее после раздутия баллона проводник удаляется и производится тестовое введение контрастного вещества под рентген и одновременном Эхо-КГ контролем. Оценивается отсутствие прямых коллатералей септальной ветви и зона контрастного пятна Эхо-Кг усиления в перегородке, соответствующей зоне воздействия спирта при введении. Затем убедившись в зоне воздействия, с контролем ЭКГ и параметров градиента проводится медленное введение 1-1.5 мл 98% спирта.

Оценка градиента.

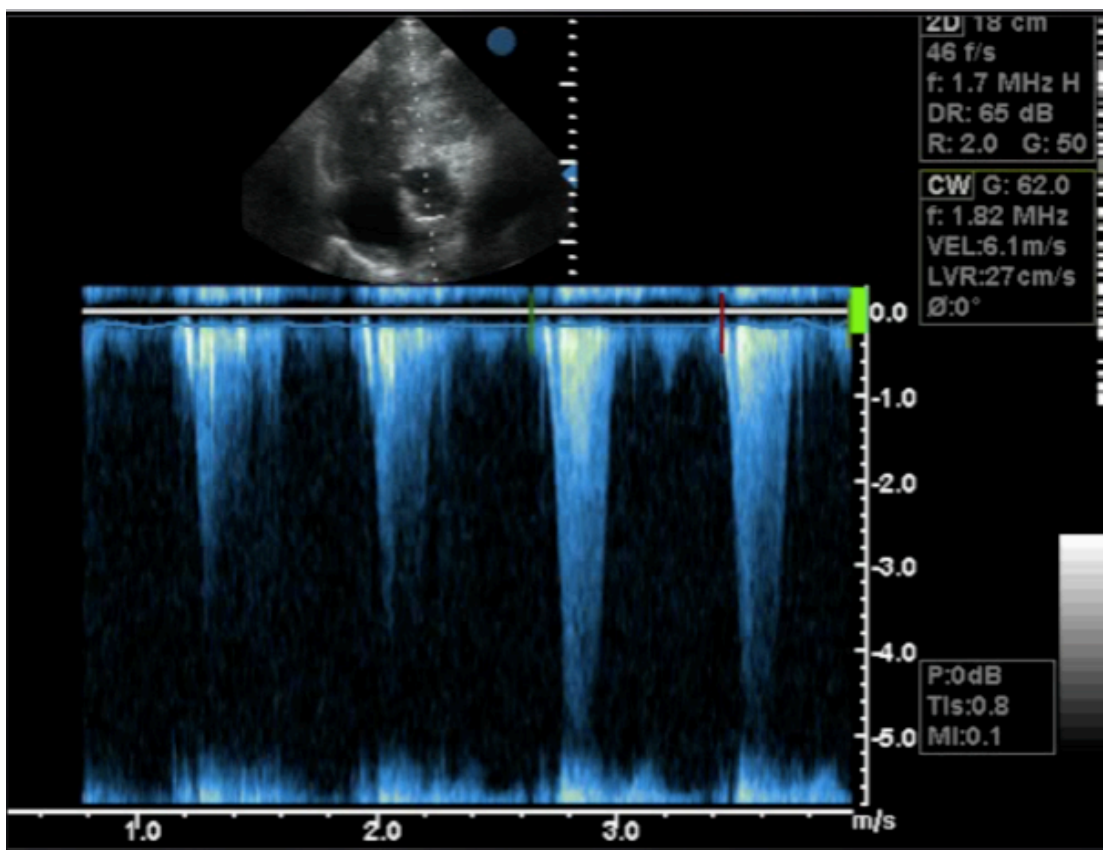


Рис.6. Пиковый систолический градиент давления в ВТЛЖ в покое 85 мм. рт. ст.; постэкстрасистолический 180 мм. рт. ст.



Рис.7 Инвазивный градиент до
Пиковый 95 мм.рт.ст.
Средний 45 мм.рт.ст.



Рис.8 Инвазивный градиент после
Пиковый 30 мм.рт.ст.
Средний 14 мм.рт.ст.

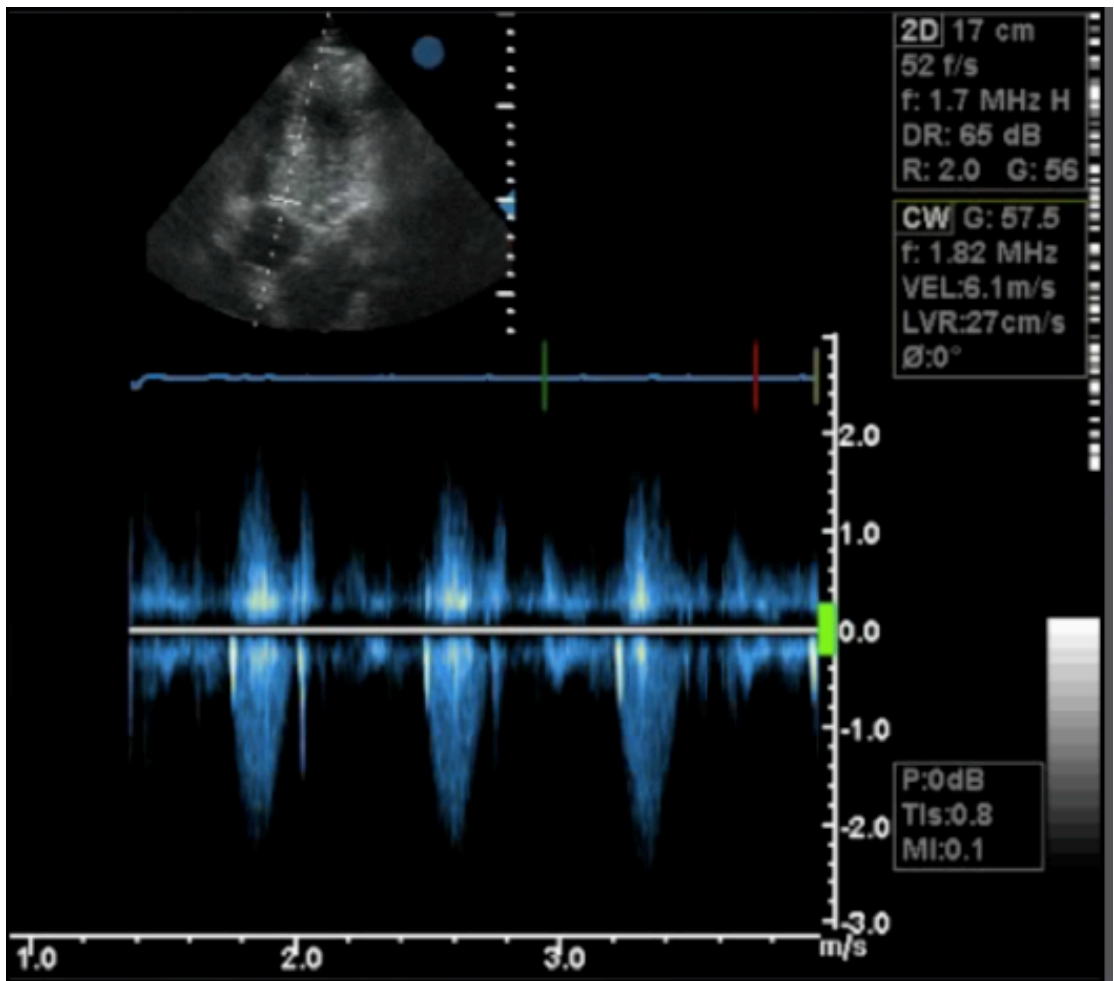


Рис. 9 .Пиковый систолический градиент давления в ВТЛЖ
 в покое 20 мм. рт. ст.; постэкстрасистолический 30 мм. рт. ст.

3.2 Представление о пациенте 2. (КЕЙС РЕПОРТ)

Пациент В. 58 лет, поступил в в ГМПБ №2 13.02. 2017 года.

Предъявлял жалобы на одышку при физической нагрузке и быстрой ходьбе, на сердцебиение и перебои в работе сердца, возникающие внезапно, на головную боль и головокружение.

Проведены обследования: суточный мониторинг ЭКГ, ЭхоКГ, клинический минимум.

На ЭхоКГ выявлялись признаки ГКМП с обструкцией ВТЛЖ: утолщение базального до 2,1 и среднего сегментов МЖП до 1,9 см Пиковый систолический градиент давления в ВТЛЖ в покое 50 мм. рт. ст.; постэкстрасистолический 75 мм.рт.ст., дилатация правого предсердия, митральная регургитация I-II степени.

На основании жалоб пациента, анамнеза, данных обследования был сформулирован диагноз: ассиметричная обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II функционального класса (ФК).

Описание операции .

Под местной анестезией раствором новокаина 1% - 20 мл. проведена пункция, катетеризация правой лучевой артерии, левой локтевой артерии установлены интродьюсеры.



Рис.10 Место доступа лучевая артерия. На снимке виден эффект спазма который был разрешен введением адалата 1мл.

Пункция правой яремной вены под УЗДГ контролем, катетеризация и установка в область правого желудочка электрода. Проверка эффективности ВЭКС (VVI 50) .

Катетеризация АО и ЛЖ, с проведением манометрии , градиент в выводном отделе ЛЖ составляет в покое 50 мм.рт.ст.

В устье ЛКА устанавливается катетер 6F.

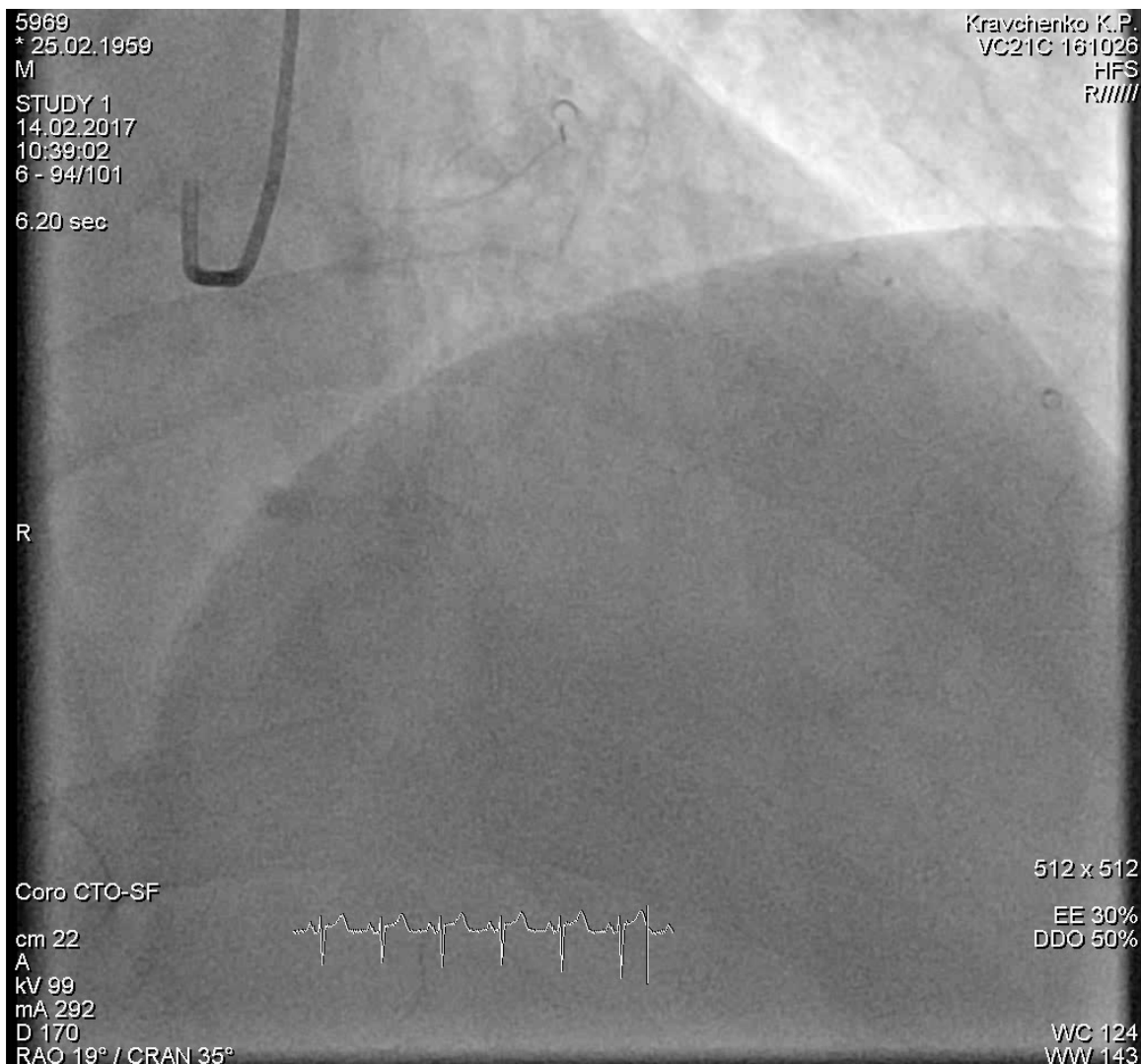


Рис.11. Катетер в устье левой коронарной артерии.

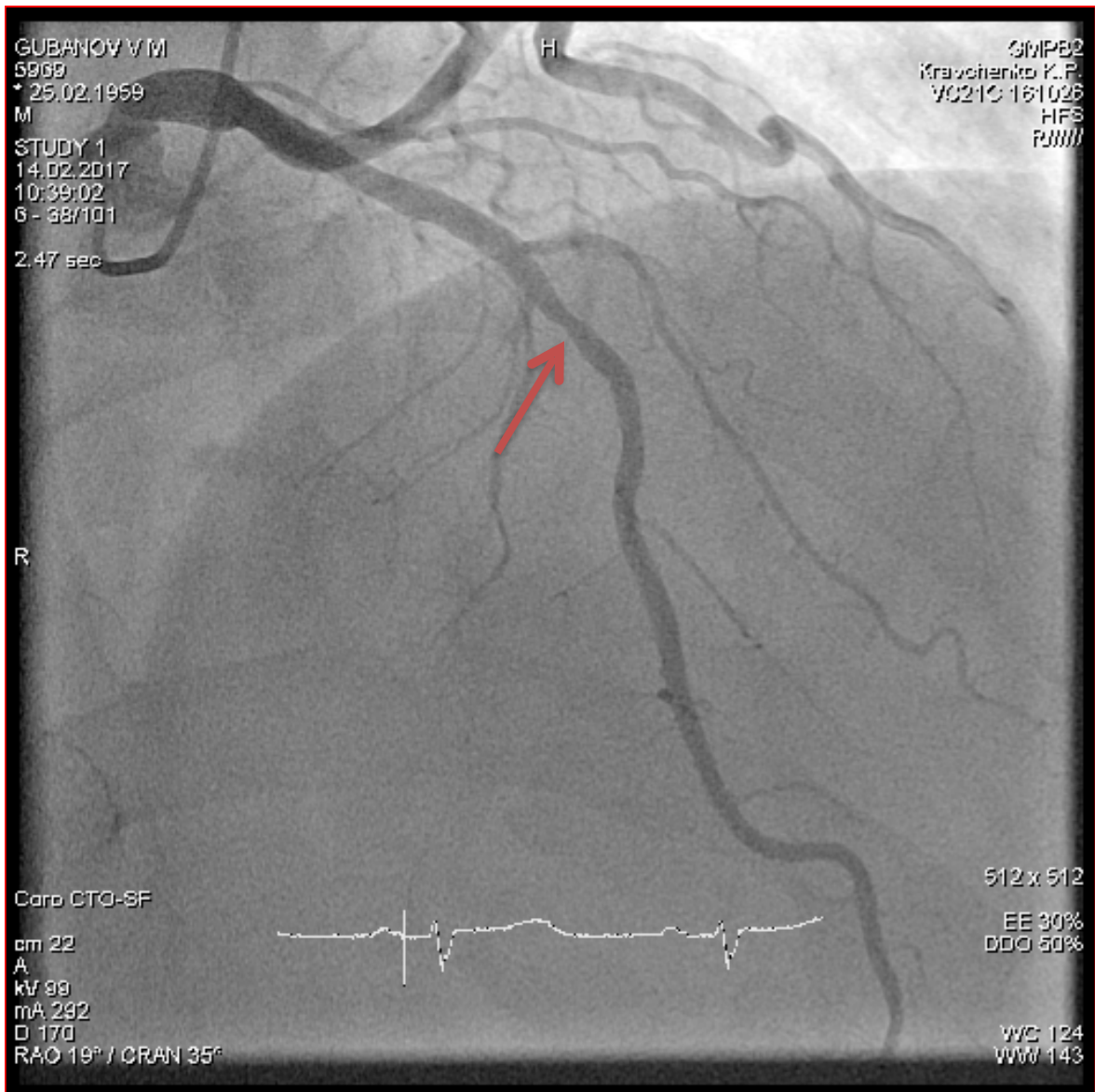


Рис. 12. 75 % стеноз в средней трети передней межжелудочковой артерии

Производилось селективное контрастирование LAD , в ходе которого выяснилось, что септальные ветви представлены двумя ветвями по 1,5 мм.

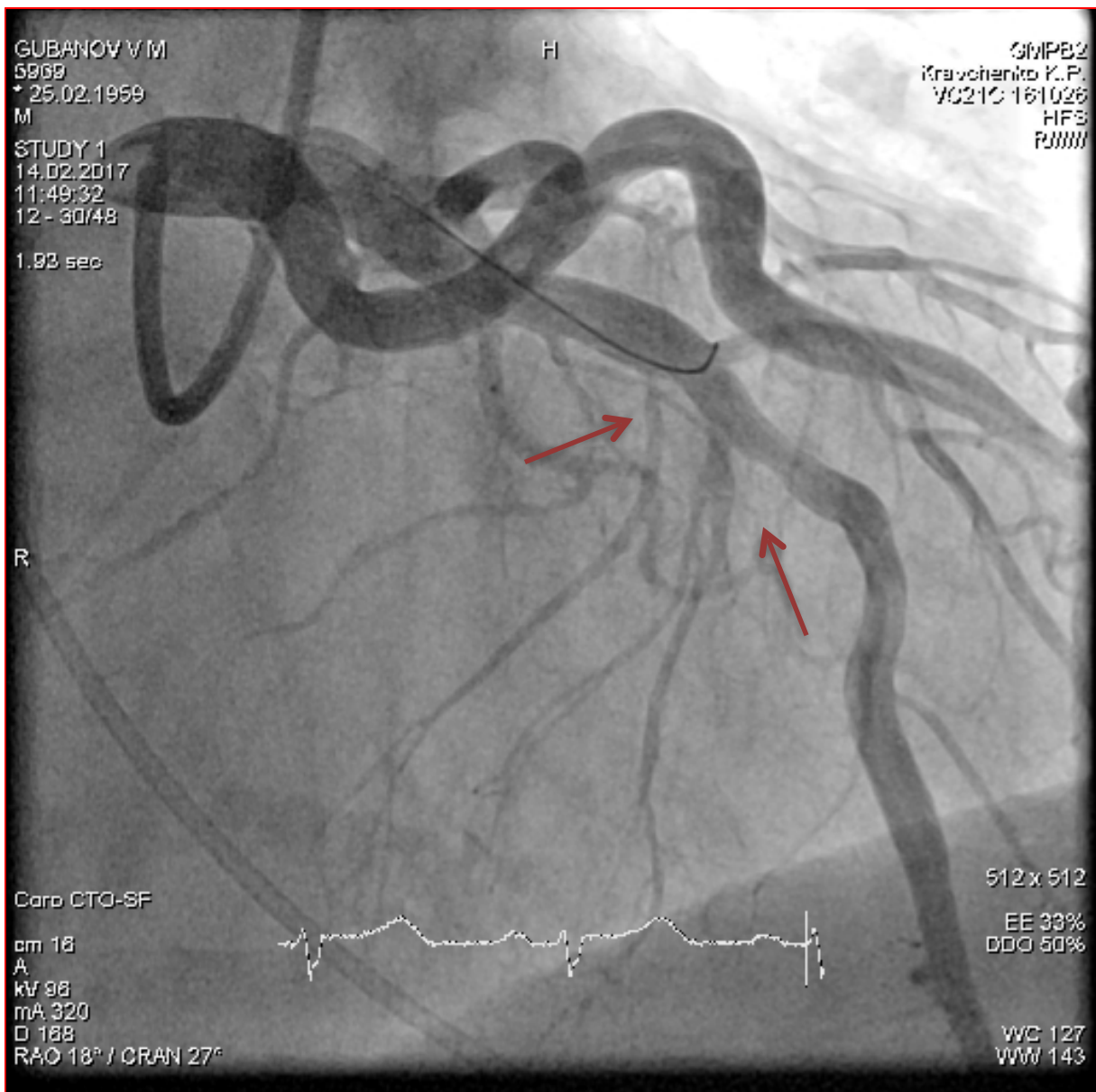


Рис. 13 Проводник и анатомия септальных ветвей: две ветви.

Выполнена суперселективная катетеризация I септальной ветви. Проводник 0.014, заведен в септальную ветвь. Баллонный катетер OTW 1.5 установлен в 1 ветвь, производилась окклюзия септальной ветви под давлением 6 атмосфер. Градиент давления на фоне окклюзии в покое 30 мм.рт.ст.

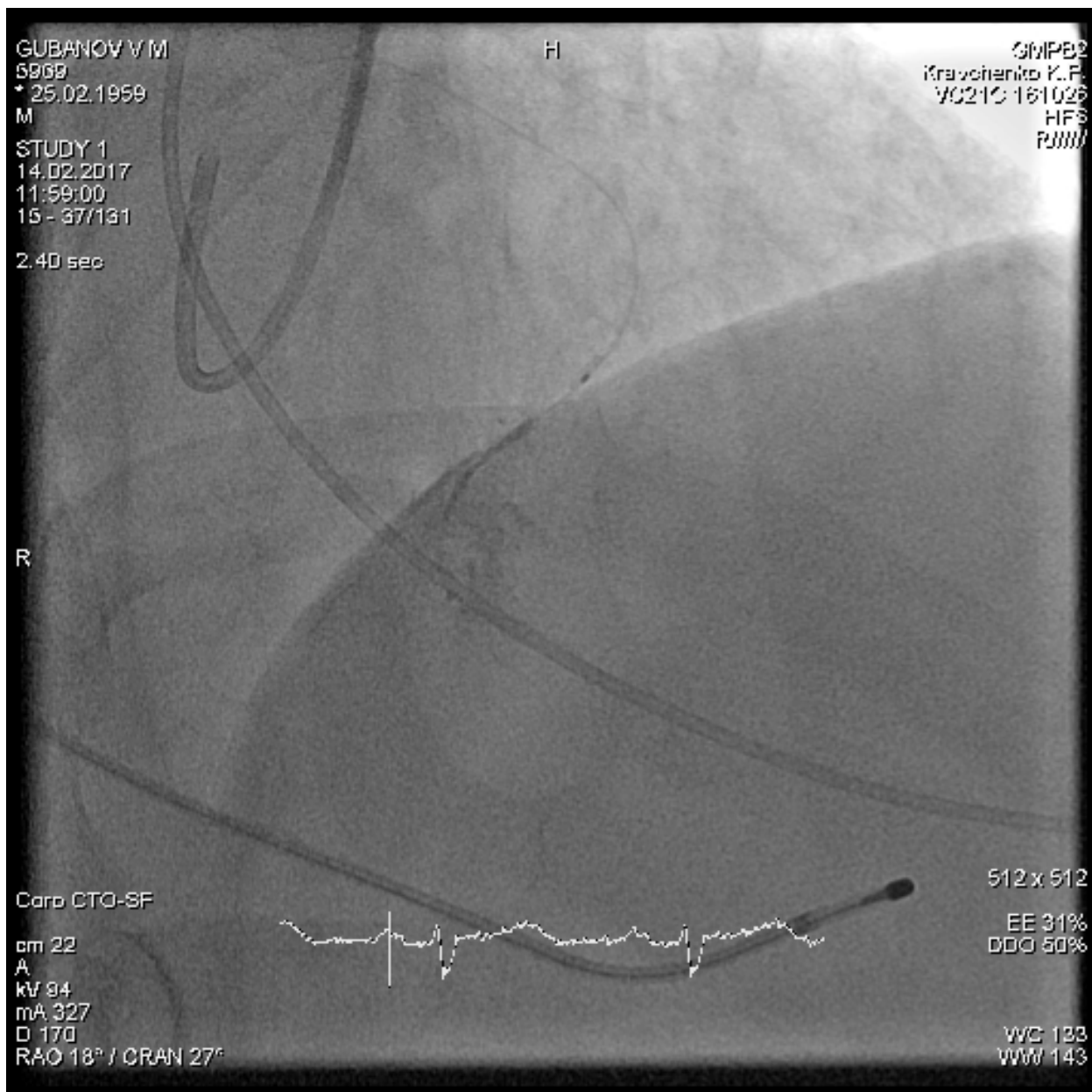


Рис. 14. Введение контраста под Эхо контролем. В ветви раздут баллон 1,5 X 20 В ходе проверки на эхо контраст усиление базального отдела перегородки. Введение спирта в септальную ветвь

Выполнена контрастная ЭхоКГ миокарда левого желудочка, подтвердившая целевой бассейн. Через просвет катетера введено 1.0 мл 96% спирта.

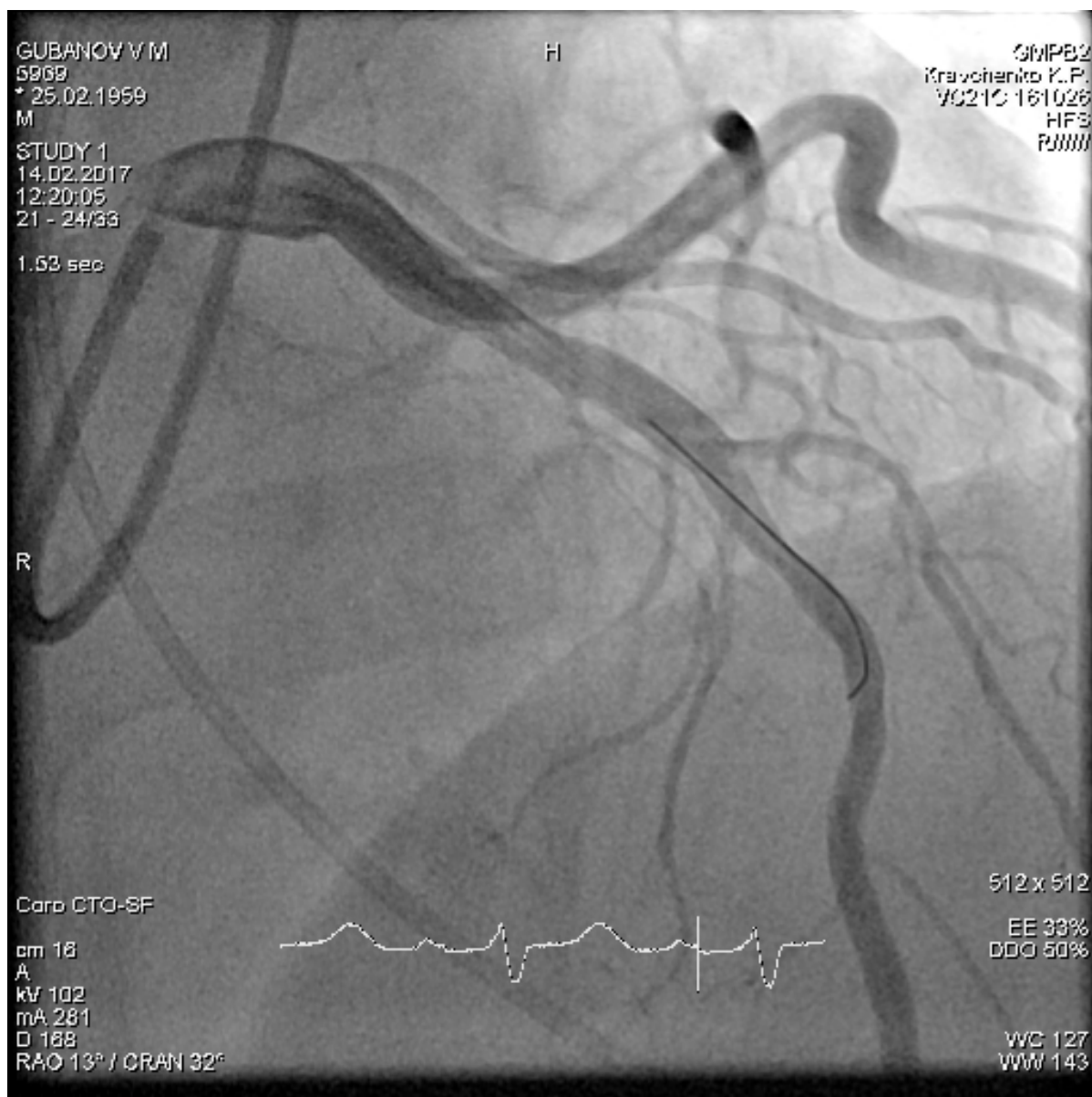


Рис.15. Контроль окклюзии после абляции первая ветвь закрыта. Также измеряем проводником протяженность стеноза для стентирования.

Градиент давления в ВТЛЖ после абляции в покое составляет 20 мм.рт.ст, постэкстрасистолический 35 мм.рт.ст. Агиографический результат удовлетворительный , осложнений нет, гемодинамика стабильная.

ВЫВОДЫ

1) Первичная ГКМП – наследственно детерминированная патология, частота выявления которой в популяции колеблется в пределах от 0,02 до 0,2 %. Более чем в половине случаев ГКМП может протекать бессимптомно .

2) Септальная абляция - перспективный метод лечения обструктивной ГКМП. Эффективность и летальность ее сопоставима с результатами миосептэктомии при значительно меньшей инвазивности.

3) В настоящее время частота осложнений ССА, особенно фатальных, значительно снизилась вследствие оптимизации методики и техники операции и внедрению эффективного интраоперационного контроля за зоной абляции, что позволяет достигнуть максимальной эффективности при минимально необходимой зоне повреждения миокарда МЖП.

4) Более точные анатомо-физиологические представления о механизмах обструкции можно получить используя, наряду с ЭхоКГ, другие высокоточные методы визуализации: МРТ, МСКТ, 3D-ЭхоКГ. В этом мы видим резерв для повышения эффективности диагностики и улучшения процесса отбора пациентов для септальной абляции.

5) Правильный отбор пациентов для абляции является залогом ее успеха, требует четких критериев и детальной диагностики в каждом конкретном случае обструктивной ГКМП.

6) Применение абляции целесообразно в лечебных учреждениях, имеющих постоянный большой опыт в лечении больных обструктивной ГКМП.

Список литературы.

1.ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal (2014) 35, 2733-2779

2.Abelmann WH. // Prog. Cardiovasc. Dis.-1984. 73-94.

3.Autore C., Bernabo P., Barilla C.S., Bruzzi P., Spirito P. // J Am Coll Cardiol 2005; 1076-1080.

4.Belman W.H., Lorell B.H. // J. Amer. Coll. Cardiol. -1989. P.1219-1239.

5.Borja J., Izquierdo I., Guindo J. // BMJ. - 2006. -V. 333 (7558). P. 97.

6.Bordignon S. , Chun K.R., Schmidt B. // Europace , 2013. P. 346

7.Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, //Eur Heart J. 2013. P. 2281-2329.

8.Factor S.M., Butany J., Sole M.J. et al. // J. Amer. Coll. Cardiol.1991. V.17. P.1343-1351.

9.Fananapazir L., Cannon R.O. et al. // Circulation. 1992. P.2149-2161.

10.Fananapazir L., Chang A.C., Epstein S.E. et al. // Circulation. 1992. V. 86. P.730-740.

11.Forissier F., Charron P., du Montcel S. T. et al. // Eur. Heart J. 2005. V.26 P. 1882-1886.

12.Flachskampf F.A, Badano L, Daniel W.G., Feneck R.O., Fox K.F., Fraser A.G., Pasquet A., Pepi M., Perez I., Zamorano J.L., Roelandt J.R., Pierard L.// Eur J Echocardiogr , 2010, vol. 11 P. 557-576.

13.Kimura A., Harada H., Park J.E. et al. // Nat. Genet.1997. V.16. P. 379-382.

14. Goodwin JF, Oakley CM. // *Lancet* 1995; 346:1624.
15. Gietzen F., Leuner C., Gerenkamp T., Kuhn H. // *Eur Heart J* 1994;15:125.
16. Desai M.Y., Bhonsale A., Smedira N.G., Naji P, // *Circulation*, 2013. P. 209-216.
17. Cannan C.R., Reeder G.S., Bailey K.R. et al. // *Circulation*. - 1995. P. 2488-2495.
18. Cannon R.O., Rosing D.R., Maron B.J. et al. // *Circulation*. - 1985.. 234-243
19. Charron P., Dubourg O., Desnos M. et al. // *Eur. Heart J.*-1998. P. 1377-1382.
20. Cheng T. Hypertrophic cardiomyopathy is a biventricular disease. *Int J Cardiol* 2008. P. 129:3-4.
21. Efthimiadis GK, Pagourelas ED, Parcharidou D, Gossios T, Kamperidis V, Theofilogiannakos EK, Pappa Z, Meditskou S, Hadjimiltiades S, Pliakos C, Karvounis H, Styliadis IH. // *Circ J*, 2013. P. 2366-2374.
22. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kuhl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. // *Eur Heart J*, 2008, P. 270-279/
23. Elliot P.M., Gimeno J.R., Tome M.T. et al. // *Eur. Heart J.*- 2006. . 1933-1941.
24. Inoue H., Waller B.F., Zipes D.P. // *J Am Coll Cardiol* 1987;10:1342-1349.
25. Kuhn H.J., The history of alcohol septal ablation, *Cardiovascular Revascularization Medicine* 11. 2010. P. 260–261.
26. Knight C., Kurbaan A.S., Seggewiss H. // *Circulation* 1997;95:2075-2081.
27. Klues H.G., Schiffers A., Maron B.J. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* -1995.-V. 26.-P.1699–1708.
28. Lakkis N., Kleiman N., Killip D., Spencer W.H. III. // *Clin Cardiol* 1997;20:17-18.

29. Macatrao-Costa MF, Arteaga-Fernandez E, de Brito FS, Darrieux F, de Melo SL, Scanavacca M, Sosa E, Hachul D. // *Arq Bras Cardiol* . 2013. P. 180-186.
30. Maciver DH. // *Echocardiogr* 2012;12:228–234
31. Maron B.J., Bonow R.O., Cannon R.O. et al.//. *N Engl J Med* 1987;316:9844- 9852.
32. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002;287:1308-1320.
33. Maron B.J., McKenna W., Danielson G.K. et al. ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Committee to Develop an Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1687-1713.
34. Morita H., Rehm H.L., Menesses A., McDonough B., Roberts A.E., Kucherlapati R, Towbin J.A, Seidman J.G, Seidman CE. // *N Engl J Med* , 2008, P. 1899-1908.
35. Maron MS, Rowin EJ, Lin D, Appelbaum E, Chan RH, Gibson CM, Lesser JR, Lindberg J, Haas TS, Udelson JE, Manning WJ, Maron BJ. // *Circ Cardiovasc Imaging* . 2012. vol. P. 441-447.
36. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes NAIII, Greenberg H, Hall WJ, Huang DT, Kautzner J, Klein H, McNitt S, Olshansky B, Shoda M, Wilber D, Zareba W. // *N Engl J Med*. 2012. P. 2275-2283.
37. Olde Nordkamp LR, Dabiri AL, Boersma LV, Maass AH, de Groot JR, van Oostrom AJ, Theuns DA, Jordaens LJ, Wilde AA, Knops RE. // *J Am Coll Cardiol* . 2012. P. 1933-1939.

- 38.Olivotto I., Cecchi F., Poggesi C., Yacoub M.H. // *Circ Heart Fail* , 2012. P. 535-546.
- 39.Ommen S.R., Maron B.J., Olivotto I., et al., // *Journal of the American College of Cardiology* 46 . 2005. 470–476.
- 40.Petrone R.K., Klues H.G., Panza J.A. et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.*1992. V. 20. 55—61.
- 41.Pouleur H., Rousseau M.F., van Eyll C. et al. // *Amer. J. Cardiol.* 1983. V. 52. 813-817.
- 42.Rakowski H., Sasson Z., Wigle E.D.//, *J Am Soc Echocardiogr* , 1988, vol. 1 P. 31-47.
- 43.Rosing D.R., Condit J.R., Maron B.J. et al. // *Amer. J. Cardiol.* - 1981.545-553.
- 44.Rosing D.R., Idanpaan-Heikkila U., Maron B.J. et al. // *Amer. J. Cardiol.*-1985 V.55. 185B—195.
- 45.Schinkel AF, Vriesendorp PA, Sijbrands EJ, Jordaens LJ, Ten Cate FJ, Michels M. // *Circ Heart Fail* . 2012. P. 552-559.
- 46.Schulte H.D., Gramsch-Zabel H., Schwartzkopff R. // *Schweiz Med Wochenschr* 1995;125:1940-1949.
- 47.Shah JS, Esteban MT, Thaman R, Sharma R, Mist B, Pantazis A, Ward D, Kohli SK, Page SP, Demetrescu C, Sevdalis E, Keren A, Pellerin D, McKenna WJ, Elliott PM. // *Heart* , 2008, vol. 94 P. 1288-1294.
- 48.Shiozaki AA, Senra T, Arteaga E, Martinelli FM, Pita CG, Avila LF, Parga FJr., Mady C, Kalil-Filho R, Bluemke DA, Rochitte CE. // *J Cardiovasc Comput Tomogr* .2013. P. 173-181.
- 49.Sigwart U., Non-surgical myocardial reduction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Lancet* 346 .1995. P. 211–214.
50. Sorajja P., Ommen S.R. , Holmes DR. Jr. , Dearani JA, Rihal CS. // *Circulation.* 2012 .P . 2374-2380.
- 51.Tanaka M., Fujiwara H., Onodera T. et al. // *Br Heart J* 1986;55:575-581.

52.Veselka J., Lawrenz T., Stellbrink C., et al.// Catheterization and Cardiovascular Interventions .2014. P. 101–107.

53.Wigle E.D., Rakowski H., Kimball B.P., Williams W.G. //Circulation 1995; 1680-1692.

54.Wigle E.D., Rakowski H., Kimball B.P., Williams W.G.// Circulation. 1995. V.92.1680–1692.

55.Wigle E.D., Sasson Z., Henderson M.A. et al. // Progr. Cardiovasc. Dis. - 1985.V13. 1-83.

56.Wong K.C. , Qureshi N. , Jones M. , Betts T. R. // Europace. 2013. P. 296

57.Yorc P.G., Hatle L., Popp R.L. // J. Amer. Coll. Cardiol.-1986.-V.8. -P. 1047-1058.

58.Zipes D.P., Camm A.J.Coll. Cardiol.-2006. -V.48 . - P.247- 346. et al. // J. Amer.

59.Агеев Ф.Т. (г. Москва), зам. председателя – д.м.н. Габрусенко С.А. (г. Москва), д.м.н. Постнов А.Ю. (г. Москва), академик РАМН Акчурин Р.С. (г. Москва), к.м.н. Смирнова М.Д. (г. Москва). Диагностика и лечение кардиомиопатий (гипертрофическая). Москва 2013. 5-12.

60. Амосова Е.Н. Книга «Кардиомиопатии». Киев 1999. Стр. 99-191;

61. Ван Е.Ю., Кулагина Т.Ю., Березина Ховрин Е.В , В.В.// Узи и функц.диагностика Москва В.-2, 2013 Стр. 89-93.

62.Гудкова А.Я, Шляхто Е.В, Рыбакова М.Г, Семерин Е.Н, Трешкур Т.В, Костарева А.А, Шапкова Е.А, Крутиков А.П. течение заболевания и тактика ведения больной с семейной обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. Санкт- Петербург . Вестник аритмологии 23. 2006. Стр. 71-74

63.Обрезан А.Г. Медицинский алфавит . Санкт-Петербург. 2014 . Стр. 12-19.

64.Панов А.А, Малеева А.В, Кузьмина Г.В, Григорова Н.В, Колесникова О.В, Михайлюк О.Н, Габитова Д.Х 2013. Стр. 57-89.

65.Савченко М.И., Ковалев Ю.Р., Кучинский А.П. Гипертрофическая кардиомиопатия. Том 19, № 2 / 2013 Стр.149-154