

Комиссарова С.М.¹, Захарова Е.Ю.¹, Устинова И.Б.¹, Севрук Т.В.¹, Красько О.В.²

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ТКАНЕВОГО ДОППЛЕРОВСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

¹ ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

² ГНУ «Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси», лаборатория биоинформатики, г. Минск, Республика Беларусь

Komissarova S.M.¹, Zacharova E.Y.¹, Ustinova I.B.¹, Sevruk T.V.¹, Krasko O.V.²

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF TISSUE DOPPLER IMAGING IN PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

¹The Republican and Practical Centre «Cardiology», Minsk, Belarus

² «United Institute of Informatics Problems», Minsk, Belarus

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить прогностическое значение тканевой доплероэхокардиографии в развитии неблагоприятного течения заболевания у пациентов с ГКМП и его значимость в стратификации групп риска.

Материал и методы: обследовано 212 пациентов с ГКМП (мужчин 141, женщин 71, медиана возраста 45 лет) с применением клинико-инструментальных методов исследования. Медиана наблюдений составила 3,2 года (от 0,7 до 12,5 лет). Пациенты были разделены на две группы: с наличием и отсутствием неблагоприятных событий в процессе наблюдения.

Результаты: за период наблюдения у 25 (16%) из 212 пациентов наблюдали неблагоприятное течение заболевания: ВСС развилась у 7 пациентов, ВСС с успешной реанимацией и имплантацией КД – у 4 пациентов, летальный исход вследствие прогрессирования ХСН до «конечно» стадии заболевания – у 1 пациента, ОНМК – у 6 пациентов, в том числе с летальным исходом – у 2 пациентов; госпитализация вследствие прогрессирования симптомов СН с I-II ФК до III ФК NYHA – у 7 пациентов. Независимыми предикторами развития неблагоприятных событий у пациентов с ГКМП являются следующие характеристики: возраст (ОР 0,94; 95% ДИ 0,90-0,98; $p < 0,001$); ГД ВТЛЖ (ОР 1,04; 95% ДИ 1,01-1,04; $p < 0,001$); ОЛП/ППТ (ОР 1,06; 95% ДИ 1,02-1,10; $p < 0,004$) и соотношение E/Em lat (ОР 1,37; 95% ДИ 1,12-1,67; $p < 0,002$).

Выводы: соотношение E/Em lat показало себя наиболее значимым фактором, влияющим на прогноз: увеличение соотношения E/Em lat на 1 усл. ед. в среднем на 37% увеличивает относительный риск развития неблагоприятного события.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, тканевая доплер-эхокардиография, кардиальные и цереброваскулярные события.

SUMMARY

Objective: to assess the value of tissue Doppler (TD) imaging in predicting the clinical course of patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Materials and Methods: clinical and demographic data were analyzed in 212 subjects with HCM (141 males and 107 females, mean-age 45 yo). Median follow-up was 3,2 years (0,7-12,5 years). Patients were stratified into two groups: with present or absent adverse outcomes.

Results: over the follow-up period, 7 fatal cases were registered due to SCD, and 4 successfully resuscitated subjects who experienced SCD received implantable pacemaker, 6 patients developed a stroke, cardiovascular death (1 patient) or hospitalization due to worsening of heart failure symptoms developed 7 patients. A statistically significant factor associated with adverse outcomes in cohort examined was возраст (OR 0,94; 95% CI 0,90 -0,98; $p < 0,001$); LV outflow tract gradient (OR 1,04; 95% CI 1,01 -1,04; $p < 0,001$); LAV/BSA (OP 1,06; 95% CI 1,02 – 1,10; $p < 0,004$) и E/Em lat (OR 1,37; 95% CI 1,12-1,67; $p < 0,002$).

Conclusions: there has been shown in our study that ratio E/Em lat was the most significant prognosis factor: increasing of E/Em by 1 CU followed by 37% increasing of relative risk of adverse effect appearance.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, tissue Doppler imaging, cardiac and cerebrovascular events.

Сведения об авторах:

Захарова Елена Юрьевна	младший научный сотрудник функциональной группы клинической патофизиологии кровообращения РНПЦ «Кардиология», Минск, Беларусь. 220014, Беларусь, Минск, ул. Розы Люксембург, д.110.
Устинова Ираида Борисовна	врач отделения функциональной диагностики РНПЦ «Кардиология». 220014, Беларусь, Минск, ул. Розы Люксембург, д.110.
Севрук Татьяна Васильевна	заведующая отделением функциональной диагностики РНПЦ «Кардиология». 220014, Беларусь, Минск, ул. Розы Люксембург, д.110.
Красько Ольга Владимировна	к.мат.н., ведущий научный сотрудник ГНУ «Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси», лаборатория биоинформатики. 220014, Беларусь, Минск, ул. Сурганова, д. 6.
Ответственный за связь с редакцией: Комиссарова Светлана Михайловна	к.м.н., ведущий научный сотрудник функциональной группы клинической патофизиологии кровообращения РНПЦ «Кардиология». 220014, Беларусь, Минск, ул. Алибегова, 18-12, телефон: +375297534863; e-mail: kom_svet@mail.ru

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – наиболее распространенное генетическое заболевание сердца (1:500 в общей популяции), обусловленное мутациями генов, кодирующих синтез сократительных белков миокарда и характеризующееся асимметричной или симметричной гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) с вовлечением в гипертрофический процесс межжелудочковой перегородки (МЖП) [1]. Клиническое течение заболевания крайне вариабельно: пациенты могут оставаться бессимптомными на протяжении всей жизни, скончаться внезапно или у них могут появиться целый ряд сердечно-сосудистых осложнений, таких как развитие внезапной сердечной смерти (ВСС), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), нарастание симптомов сердечной недостаточности (СН) до III или IV ФК по NYHA [2].

Несмотря на то, что к настоящему времени определен ряд факторов, ассоциированных с риском развития сердечно-сосудистых осложнений, идентификация пациентов с риском развития неблагоприятных событий остается трудной задачей. Имеющиеся на сегодняшний день алгоритмы определения риска неблагоприятного развития заболевания не совсем точно позволяют идентифицировать пациентов высокого и низкого риска, и продолжается их усовершенствование путем включения новых показателей в различных когортах пациентов [3].

Применение новых инновационных методов эхокардиографии – тканевого доплеровского исследования (ТДИ) – в дополнение к стандартному протоколу ультразвукового исследования сердца позволяет оценивать региональную диастолическую функцию ЛЖ, выявлять скрытую диастолическую дисфункцию миокарда, что может быть использовано для определения риска развития неблагоприятных событий в течение заболевания. Среди эхокардиографических параметров отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е) митрального клапана, измеренного с помощью трансмитрального кровотока, к максимальной скорости диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (Em), измеренного при помощи ТДИ, отражает давление наполнения ЛЖ и это соотношение, по мнению ряда исследований [4, 5], связано с неблагоприятным течением заболевания и риском развития ВСС у пациентов с ГКМП.

Цель исследования: оценить прогностическое значение тканевой доплер-эхокардиографии в развитии неблагоприятного течения заболевания у пациентов с ГКМП и его значимость в стратификации групп риска.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемая когорта состояла из 306 пациентов возраста от 17 лет до 70 лет (199 мужчин и 107 женщин, медиана возраста 46 лет, квартили 34-52 года), которые обследовались и наблюдались с октября 2001 по октябрь 2013 г. в РНПЦ «Кардиология». Диагноз ГКМП устанавливался согласно критериям Международного комитета экспертов по ГКМП [3]. Медиана наблюдений составила 3,2 года (от 0,7 до 12,5 лет).

Пациенты не входили в исследование, если они: 1) наблюдались менее полугода; 2) были в возрасте младше 16 лет на момент включения в исследование; 3) были в конечной «дилатационной» стадии заболевания; 4) на момент включения в исследование имели III ФК СН и были оперированы (миосептэктомия, протезирование/пластика митрального клапана); 5) имели перманентную или персистирующую форму фибрилляции предсердий (ФП); 6) были имплантированы КД с целью первичной профилактики ВСС; 6) были имплантированы ЭКС при нарушениях проводимости и хронотропной некомпетентности синусового узла; 7) перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) до включения в исследование.

Окончательно отобранная когорта состояла из 212 пациентов (мужчин 141, женщин 71, медиана возраста 45 лет).

Структурные и гемодинамические параметры сердца исследовали методом ЭхоКГ на аппарате IE-33 фирмы PHILIPS. Переднезадний линейный размер ЛП измерялся из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ в М- или В-режимах. Объем ЛП измерялся из апикальной четырехкамерной позиции методом Симпсон. Объем ЛП соотносился к площади поверхности тела (ППТ) и определялся как индекс объема ЛП (ОЛП/ППТ мл/м²). В качестве показателей степени выраженности гипертрофии ЛЖ измеряли толщину миокарда межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), которую

рассчитывали согласно объемкоррегированной формуле L. Teichgolz в модификации Ю.Н. Беленкова (1973, 1985) $\{(7 \times (\text{КДР} + \text{МЖП} + 3\text{СЛЖ})^3) - \text{КДО}\} / [2,4 + \text{КДР} + \text{МЖП} + 3\text{СЛЖ}] \times 1,05$, индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) = ММЛЖ: S, г/м², где S – площадь поверхности тела. Измеряли также конечный систолический и диастолический размер (КСР и КДР) левого желудочка (ЛЖ), наличие обструкции выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ), фракцию выброса ЛЖ. Состояние диастолической функции ЛЖ определяли с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока, кровотока в легочных венах и тканевого доплеровского исследования диастолического подъема основания ЛЖ. Определяли следующие показатели: время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИР); время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT), максимальные скорости раннего диастолического наполнения (E) и наполнения в систолу предсердий (A) и их соотношение (E/A), максимальную скорость диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу в септальном (Em sept) и латеральном отделах митрального кольца (Em lat), а также и соотношение E/Em sept и E/Em lat.

При регистрации трансмитрального кровотока контрольный объем импульсного режима устанавливали в приносящем тракте ЛЖ сразу над местом смыкания створок митрального кольца, что позволяло зарегистрировать максимальные скорости кровотока. ВИР определяли при одновременной записи аортального и трансмитрального кровотока в постоянно-волновом режиме из апикального доступа и измеряли от момента окончания аортального до начала трансмитрального кровотока. Тканевое доплеровское исследование диастолического подъема основания ЛЖ проводили из апикального доступа, при этом контрольный объем устанавливали на митральное кольцо в области межжелудочковой перегородки и боковой стенки ЛЖ. Хотя до конца не ясно, является ли соотношение E/Emsept или E/Emlat более точным для прогнозирования давления наполнения ЛЖ, исследованиями S.R. Ommen et al. [6] сообщалось, что оценка септальных отделов при ТДИ более точно отражает давление наполнения ЛЖ, чем латеральный отдел кольца митрального клапана. В своей работе Nagueh et al [12] показал, что отношение ранней трансмитральной скорости (E) к ранней диастолической скорости (Emlat), определяемой при ТДИ латеральной части митрального кольца

(E/Em lat ≥ 10), продемонстрировал наибольшую чувствительность и специфичность при выявлении давления наполнения в ЛЖ >15 мм рт. ст. Поэтому в данном исследовании мы рассчитывали соотношение E/Em lat. и E/Em sept.

Симптоматические пациенты с ГКМП принимали бета-адреноблокаторы (88%), верапамил (2%). Учитывая, что у пациентов с ГКМП отмечается активация ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы, с целью подавления негативных эффектов ангиотензина II назначали антагонисты рецепторов ангиотензина II (53,5%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (23,5%), верошпирон (48,5%), варфарин (6%). Бессимптомные пациенты (8,9%) не принимали никаких препаратов.

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: с наличием неблагоприятных событий (n=25) и их отсутствием (n=187). Неблагоприятными событиями в процессе наблюдения за пациентами считали:

- внезапную сердечную смерть (ВСС), которая определялась как смерть вследствие кардиальных причин, проявляющаяся внезапной потерей сознания в течение часа после появления острых симптомов или ночная смерть без каких-либо предшествующих ей симптомов и ВСС как исход с успешной реанимацией при остановке сердца;
- смерть, связанную с прогрессированием СН;
- инвалидизацию или смерть вследствие развития ОНМК;
- госпитализацию в связи с прогрессированием симптомов СН до III ФК в течение периода наблюдения.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Количественные показатели исследования представлены медианой и размахом, качественные – частотами и процентами в группе. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Манна-Уитни, качественных – по критерию Фишера.

Анализ факторов, ассоциированных с развитием неблагоприятных событий, проводился на основе регрессии пропорциональных рисков Кокса. Показатели, проявившие статистическую значимость в однофакторном анализе, включались в предварительную модель многофакторного анализа. Далее модель редуцировалась с помощью алгоритма пошагового исключения. Для окончательной модели рассчитано отношение

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ГКМП

Показатель	Все пациенты (n=212)	Пациенты с событиями и исходами (n=25)	Пациенты без событий и исходов (n=187)	p
Возраст, лет, медиана (размах)	45,5 (17...68)	38 (17...59)	47 (17...68)	0,001
Пол:				0,398
мужчины, n, %	141 (66,5)	19 (76)	122 (65,2)	
женщины, n, %	71 (33,5)	6 (24)	65 (34,8)	
ФК СН, n, %:				>0,99
I-II	190 (89,6)	22 (88)	168 (89,8)	
III	22 (10,4)	3 (12)	19 (10,2)	
ВСС в семейном анамнезе, n, %	26 (12,3)	5 (20)	21 (11,2)	0,352
Наличие синкопальных состояний, n, %	33 (15,6)	9 (36)	24 (12,8)	0,007
Наличие НЖТ, n, %	45 (21,2)	11 (44)	34 (18,2)	0,007
Форма ГКМП:				<0,001
необструктивная ГКМП, n, %	134 (63,2)	1 (4)	133 (71,1)	
обструктивная ГКМП, n, %	78 (36,8)	24 (96)	54 (28,9)	

ние рисков (ОР) как экспоненциальное преобразование соответствующих коэффициентов регрессии. Доверительные интервалы для ОР рассчитывались также как экспоненциальное преобразование соответствующих доверительных интервалов коэффициентов регрессии.

Уровень статистической значимости в исследовании принимался $p < 0,05$.

Данные анализировались в статистическом пакете R, версия 3.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период наблюдения из 212 пациентов, включенных в исследование, у 25 (16%) пациентов наблюдали неблагоприятное течение заболевания: ВСС развилась у 7 пациентов, ВСС с успешной реанимацией и имплантацией КД – у 4 пациентов, летальный исход вследствие прогрессирования ХСН до «конечной» стадии заболевания – у 1 пациента, ОНМК – у 6 пациентов, в том числе с летальным исходом – у 2 пациентов; госпитализация вследствие прогрессирования симптомов СН от I-II ФК при исходном обследовании до III ФК NYHA – у 7 пациентов. У остальных 187 за период наблюдения не происходило неблагоприятных событий.

Клиническая характеристика двух групп пациентов представлена в таблице 1.

Пациенты с неблагоприятным течением заболевания были моложе по возрасту ($p=0,001$), у таких пациентов чаще выявляли синкопальные состояния ($p=0,007$), наличие эпизодов НЖТ при СМ ЭКГ ($p=0,007$), а также чаще регистрировали obstructивную форму ГКМП ($p < 0,001$).

По данным эхокардиографического исследования (табл. 2) у пациентов с неблагоприятным течением статистическую значимость демонстрировали показатели ГД ВТЛЖ ($p < 0,001$), ЛП ($p=0,046$), ОЛП/ППТ ($p < 0,001$) по сравнению с группой пациентов с их отсутствием. Показатели КДР, КСР, ФВ ЛЖ и максимальная толщина МЖП значимо не различались. Среди показателей, характеризующих диастолическую функцию, определяемых с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока, значимые различия выявлены только у показателя максимальной скорости раннего диастолического наполнения (Е), значения которого были ниже в группе пациентов с неблагоприятными событиями ($p < 0,001$) по сравнению с их отсутствием. Среди показателей, определяемых с помощью ТДИ, величины соотношения $E/Em\ sept$ и $E/Em\ lat$ была значимо выше ($p < 0,001$) у пациентов с неблагоприятным течением заболевания по сравнению с пациентами с благоприятным течением.

Все представленные выше показатели, которые были статистически значимы в сравнительном анализе, были включены в многофакторную регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса (табл. 3).

Таблица 2. Сравнительный анализ эхокардиографических показателей у пациентов с ГКМП на момент включения в исследование в группах с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания

Показатель	Все пациенты (n=212)	Пациенты с событиями и исходами (n=25)	Пациенты без событий и исходов (n=187)	p
ГД ВТЛЖ, мм рт. ст.	20 (2...146)	60 (2...119)	16 (3...146)	<0,001
ЛП, мм	42 (24...59)	43 (35...55)	42 (24...59)	0,046
ОЛП/ППТ, мл/м ²	40 (21...75,5)	44 (33,3...75)	39,5 (21...75,5)	<0,001
КДР, мм	49 (33...65)	50 (33...58)	49 (34...65)	0,916
КСР, мм	29 (15...44)	30 (19...36)	29 (15...44)	0,812
Максимальная толщина стенки МЖП, мм	20 (13...33)	21 (16...30)	20 (13...33)	0,296
ФВ ЛЖ, %	64 (40...98)	67 (47...85)	64 (40...98)	0,630
Е, мм	79 (5...140)	77 (5...120)	100 (40...140)	<0,001
DT, мсек	180 (90...371)	169 (95...371)	181 (90...338)	0,574
$Em\ sept$, см/с	7 (3...9)	6 (4...9)	7 (3...9)	0,212
$E/Em\ sept$, отн.ед	11 (5...20)	14 (7...20)	11 (5...18)	<0,001
$Em\ lat$, см/с	8 (3...10)	4 (3...6)	8 (4...10)	<0,001
$E/Em\ lat$, отн.ед.	9 (4...22)	15 (10...22)	9 (5...11)	<0,001

Таблица 3. Многофакторный анализ риска развития неблагоприятного течения заболевания у пациентов с ГКМП

	Предварительная модель		Окончательная модель		
	b	p	b	Отношение рисков (95% ДИ ОР)	p
Возраст	-0,06	0,005	-0,06	0,94 (0,90-0,98)	0,001
Синкопальные состояния	-0,42	0,424	—	—	—
ГД ВТЛЖ, мм рт. ст.	0,03	<0,001	0,03	1,03 (1,01-1,04)	<0,001
Эпизоды НЖТ	-0,42	0,466	—	—	—
ЛП, мм	0,08	0,314	—	—	—
ОЛП/ППТ, мл/м ²	0,03	0,317	0,06	1,06 (1,02-1,10)	0,004
$E/Em\ lat$	0,39	0,001	0,31	1,37 (1,12-1,67)	0,002

При многофакторном анализе независимыми предикторами развития неблагоприятных событий у пациентов с ГКМП являются следующие характеристики: возраст (ОР 0,94; 95% ДИ 0,90-0,98; $p < 0,001$); ГД ВТЛЖ (ОР 1,04; 95% ДИ 1,01-1,04; $p < 0,001$); ОЛП/ППТ (ОР 1,06; 95% ДИ 1,02-1,10; $p < 0,004$) и соотношение E/Em lat (ОР 1,37; 95% ДИ 1,12-1,67; $p < 0,002$). Увеличение возраста на единицу измерения в среднем на один год снижает относительный риск развития неблагоприятного события в среднем на 6%. Возрастание ГД ВТЛЖ на единицу измерения в среднем на 3% увеличивает относительный риск; увеличение ОЛП/ППТ на единицу измерения в среднем на 6% увеличивает относительный риск развития неблагоприятного события. Соотношение E/Em lat показало себя наиболее значимым фактором, влияющим на прогноз: увеличение соотношения E/Em lat на 1 усл. ед. в среднем на 37% увеличивает относительный риск развития неблагоприятного события.

ОБСУЖДЕНИЕ

Идентификация пациентов с риском неблагоприятного развития ГКМП является актуальной задачей.

Повышенное внимание в ранее проведенных исследованиях уделялось эхокардиографическим показателям, ассоциированным с риском развития неблагоприятного течения у пациентов с ГКМП, таких как обструкция ВТЛЖ, ОЛП/ППТ, диастолическая дисфункция [7].

В ряде исследований обнаружена высокая частота неблагоприятных событий среди пациентов с градиентом ВТЛЖ ≥ 30 мм рт. ст. в покое и было показано, что риск ВСС положительно коррелирует с выраженностью обструкции ВТЛЖ [8]. В данном исследовании по данным многофакторного анализа градиент ВТЛЖ является значимым предиктором неблагоприятных событий и исходов у пациентов с ГКМП (ОР 1,04; 95% ДИ 1,01-1,04; $p < 0,001$). Однако, несмотря на значимость данного фактора риска, нужны дополнительные предикторы, позволяющие стратифицировать риск неблагоприятных событий у пациентов с ГКМП.

В ранее проведенных исследованиях показатель ОЛП/ППТ являлся более надежным предиктором неблагоприятных исходов, чем стандартно измеряемый линейный размер ЛП и позволял стратифицировать риск неблагоприятного развития заболевания у пациентов с ГКМП [9, 10]. В данном исследовании по данным многофакторного анализа подтверждена ассоциация показателя ОЛП/ППТ с риском развития неблагоприятных событий (ОР 1,06; 95% ДИ 1,02-1,10; $p < 0,004$).

Диастолическая дисфункция ЛЖ является основной характеристикой ГКМП, и по степени ее выраженности также можно прогнозировать неблагоприятное течение ГКМП. Однако до настоящего времени до конца не установлена точная взаимосвязь между диастолической дисфункцией и прогнозом заболевания. Причиной этого является то, что традиционное доплеровское исследование, которое широко используется для оценки диастолической функции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, дает мало информации, на основании которой можно судить о величине давления наполнения ЛЖ у пациентов с ГКМП [11]. Среди достижений эхокардиографии отношение E/Em, полученное при ТДИ, позволяет неинвазивно оценить давление наполнения ЛЖ и может широко использоваться в клинической практике [12]. Сообщалось, что отношение E/Em ≥ 15 использовалось для оценки риска ВСС у 96 пациентов с ГКМП [6]. В нашем исследовании мы также оценили соотношение E/Em среди

нескольких факторов риска и мы также обнаружили, что высокие характеристики соотношения E/Em в большой когорте пациентов прогнозируют связанные с ГКМП неблагоприятные события. Многофакторный анализ показал, что соотношение E/Em lat является независимым предиктором, ассоциированным с развитием неблагоприятных событий у пациентов с ГКМП (ОР 1,37; 95% ДИ 1,12-1,67; $p < 0,002$) и оценка E/Em lat может быть использована для стратификации риска неблагоприятного течения заболевания у пациентов с ГКМП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maron B.J. Hypertrophic Cardiomyopathy: a systematic review. JAMA 2002; 287 (10): 1308-1320.
2. Spirito P., Chiarella F., Carratino L. et al. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an out patient population. N Eng J Med 1989; 320: 749-755.
3. Maron B.J. McKenna W.J., Danielson G.K. et al. American College of Cardiology / European Society of Cardiology 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 and Policy Conferences. J Am Coll Cardiol 2003; 42 (9): 1587 -- 1713.
4. Kitaoka H, Kubo T, Okawa M et al. Utility of tissue Doppler imaging to predict exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. Comparison with B-type natriuretic peptide. J Cardiol 2009; 53: 361- 367.
5. Efilimiadis GK, Giannakoulas G, Parcharidou DC et al. Clinical significance of tissue Doppler imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circ J 2007;71: 897- 903.
6. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP et al. Clinical utility of Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressure: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. Circulation 2000;102: 1788 - 1794.
7. Williams LK., Frenneaux MP., Steeds RP. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy diagnosis, prognosis and role in management. Eur J Echocardiogr 2009; 10: 9-14.
8. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction in clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2003; 348: 295 - 303.
9. Tani T, Tanabe K, Ono M. et al. Left atrial volume and the risk of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiogr 2004; 17: 644 - 648.
10. Nitri S., Olivotto I., Betocchi S. et al. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian registry for hypertrophic cardiomyopathy). Am J Cardiol 2006; 98: 960 -965.
11. Maron BJ, Spirito P, Green KJ et al. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1987;10: 733 - 742.
12. Naguch SF, Middleton KJ, Kopelen HA et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol 1997;30: 1527- 1533.