

На правах рукописи

КОВАЛЕВСКАЯ ЕЛЕНА АНАТОЛЬЕВНА

ИШЕМИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ
КАРДИОМИОПАТИЕЙ

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Потешкина Наталия Георгиевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Шапошник Игорь Иосифович

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

доктор медицинских наук, профессор

Привалова Елена Витальевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.08 при ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться на сайте www.rsmu.ru и в научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Автореферат разослан «__» _____ 2019г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Рылова Анна Константиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – первичная кардиомиопатия с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), вызванной мутациями в генах сократительных белков миокарда, частота встречаемости которой составляет около 0,5 % [Агеев Ф.Т. с соавт., 2014; Elliott P.M. et al., 2014; Gersh B.J. et al., 2011; Maron B.J. et al., 2018; Liew A.C. et al., 2017; Marian A.J. et al., 2017]. Одним из общепризнанных патофизиологических аспектов у пациентов ГКМП является наличие ишемии миокарда. Причины ишемии миокарда при ГКМП обусловлены многочисленными механизмами, такими как: относительная коронарная недостаточность, вследствие снижения плотности капиллярного русла, «болезнь мелких коронарных артерий» с гипертрофией меди и сужением их просвета, нарушение диастолической функции ЛЖ, «мышечные мостики» над эпикардальными коронарными артериями (КА), обструкция выносящего тракта ЛЖ, атеросклеротическое поражение КА [Агеев Ф.Т. с соавт., 2014; Maron B.J. et al., 2009; Беленков Ю.Н. с соавт., 2011; Raphael C.E. et al., 2014].

С одной стороны, пациенты с ГКМП доживают до пожилого и старческого возраста, а само заболевание имеет доброкачественное течение [Беленков Ю.Н. с соавт., 2011; Maron B.J. et al., 2011, 2013; Sado D.M. et al., 2010; Полякова А.А. с соавт., 2013, Kramer C.M. et al., 2015]. С возрастом у таких пациентов присоединяется ИБС. Доля ИБС, как сопутствующего заболевания при ГКМП, по данным разных источников может достигать от 21,6% до 75% [Беленков Ю.Н. с соавт., 2011; Агеев Ф.Т. с соавт., 2014; Каплунова В.Ю. с соавт., 2017; Shin D.G. et al., 2015]. Ишемия миокарда в таком случае – результат коморбидной патологии. С другой стороны, высокая встречаемость ангинозных болей в сочетании с изменениями на ЭКГ, характерных для ГКМП приводит к гипердиагностике ИБС у больных ГКМП [Parr C.J. et al., 2018; Cui L. et al., 2016]. Дифференциальная диагностика ГКМП и ИБС представляет достаточно непростую задачу для клинициста. Наличие многих факторов, способствующих развитию ишемии миокарда у больных ГКМП, диктует необходимость уточнения её генеза для определения дальнейшей тактики ведения пациентов.

Таким образом, проблема ишемии миокарда у пациентов ГКМП требует дальнейшего изучения, оценки ее роли в клиническом статусе больных и влиянии на течение заболевания.

Степень разработанности темы исследования

Данные зарубежных и российских клинических исследований свидетельствуют о наличии ишемии миокарда у больных ГКМП [Агеев Ф.Т. с соавт., 2014; Elliott P.M. et al., 2014; Беленков Ю.Н. с соавт., 2011]. Ишемия миокарда при ГКМП имеет различный генез и вклад ишемии миокарда в клинический статус больных, течение заболевания и прогноз остается предметом дискуссии [Elliott P.M. et al., 2014; Беленков Ю.Н. с соавт., 2011; Raphael C.E. et al., 2014].

Ишемия миокарда у больных ГКМП может быть как в рамках самой нозологии, так и являться результатом сочетанной патологии при присоединении атеросклероза КА [Агеев Ф.Т. с соавт., 2014; Каплунова В.Ю. с соавт., 2017; Shin D.G. et al., 2015]. В ряде исследований показано, что присоединившийся атеросклероз КА ухудшает течение и прогноз больных с ГКМП [Maron B.J. et al., 2012; Shin D.G. et al., 2015]. Вопросы значимости факторов риска в развитие атеросклероза КА у больных ГКМП неоднозначны и малоизучены [Shin D.G. et al., 2015].

Необходимость уточнения влияния ишемии миокарда на клинический статус больных, вклада особенностей коронарного русла в индуцировании ишемии, выявление факторов, предопределяющих развитие ишемии миокарда у больных ГКМП послужило поводом для данного исследования.

Цель исследования

Комплексная клиничко-инструментальная оценка больных ГКМП с ишемией миокарда.

Задачи исследования

1. Изучить частоту ишемии миокарда у больных ГКМП и оценить клиничко-инструментальный профиль данной когорты пациентов.
2. Оценить особенности коронарного русла у больных ГКМП с документированной ишемией миокарда.
3. Сравнить клиничко-инструментальный профиль пациентов ГКМП с ишемией миокарда в зависимости от наличия/отсутствия сопутствующего атеросклероза коронарных артерий.
4. В сравнительном аспекте изучить клиничко-инструментальный профиль больных ГКМП без атеросклероза коронарных артерий в зависимости от наличия/отсутствия ишемии миокарда.

Научная новизна исследования

1. Впервые проведено комплексное обследование больных ГКМП и выявлена частота документированной ишемии миокарда с оценкой клиничко-инструментального профиля у исследуемой категории пациентов.
2. Впервые у пациентов ГКМП с целью определения вероятных причин ишемии миокарда исследовано коронарное русло для выявления сопутствующего атеросклеротического поражения коронарных артерий. У пациентов ГКМП без атеросклероза коронарных артерий проведена оценка взаимосвязи ишемии миокарда с диаметром проксимального сегмента коронарных артерий и исследовано микроциркуляторное русло с использованием шкалы Myocardial Blush Grade (MBG).
3. Впервые у больных ГКМП с документированной ишемией миокарда проведена сравнительная оценка клиничко-инструментального профиля в зависимости от

наличия/отсутствия атеросклероза коронарных артерий. Определены наиболее значимые факторы риска развития сопутствующего атеросклероза коронарных артерий у больных ГКМП: возраст, отягощенный семейный анамнез по ИБС, длительность артериальной гипертензии (АГ) и уровень систолического и диастолического артериального давления (АД).

4. Впервые в сравнительном аспекте проанализирован клинический профиль больных ГКМП с ишемией и без ишемии миокарда при отсутствии коронарного атеросклероза и выявлены преопределяющие факторы развития ишемии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенной комплексной оценки пациентов ГКМП позволили выявить частоту документированной ишемии миокарда и факторы, преопределяющие развитие ишемии. Ведущее значение в генезе ишемии миокарда в разных клинических ситуациях имеют: атеросклероз КА, диаметр проксимального сегмента передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), высокий индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), нарушение диастолической функции ЛЖ.

Изучена перфузия миокарда у больных ГКМП по шкале MBG и определена связь нарушения микроциркуляции с высоким ИММЛЖ и нарушениями ритма сердца.

Определена частота сочетания ГКМП с атеросклерозом КА и установлены наиболее значимые факторы риска развития атеросклероза у больных ГКМП: возраст, отягощенный семейный анамнез, длительность АГ, уровень систолического и диастолического АД.

Методология и методы исследования

Методология диссертационного исследования основывалась на общенаучных и специальных принципах, обеспечивающих соответствие структуры и содержания научной работы задачам, методам исследования, результатам, проверке их истинности и интерпретации. Выполненное проспективное нерандомизированное исследование включало в себя разработку дизайна исследования, клинические и лабораторно-инструментальные методы обследования пациентов ГКМП. Все результаты проведенной работы изучались с помощью методов статистического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

В реальной клинической практике документированная ишемия миокарда наблюдалась более чем у половины пациентов с ГКМП. Старшая возрастная группа, более высокая частота синдрома стенокардии и более низкая толерантность к физической нагрузке характерна для пациентов ГКМП с документированной ишемией миокарда.

По данным коронароангиографии у больных ГКМП с документированной ишемией миокарда определено:

- сопутствующее атеросклеротическое поражение коронарных артерий у 41,4% пациентов, из них ангиографически значимые стенозы КА в 72,4% случаев;

- у 58,6% пациентов ГКМП атеросклероз коронарных артерий отсутствовал, но выявлен меньший диаметр проксимального сегмента ПМЖВ в отличие от пациентов ГКМП без ишемии миокарда.

- частота гипердиагностики ИБС у пациентов ГКМП с документированной ишемией миокарда в реальной клинической практике наблюдалась в 65,8%.

Вне зависимости от наличия/отсутствия ишемии миокарда у больных ГКМП без атеросклероза КА наблюдалось снижение микроциркуляции в миокарде (по шкале MBG<3) в 44,1% случаев в бассейне ПМЖВ и 16,1% в бассейне правой коронарной артерии. Нарушение микроциркуляции было связано с высокими значениями ИММЛЖ и нарушениями сердечного ритма.

Пациенты ГКМП с ишемией миокарда с сопутствующим атеросклерозом коронарных артерий в отличие от пациентов ГКМП с ишемией миокарда без атеросклероза коронарных артерий имели:

- более высокий функциональный класс стенокардии;
- более выраженную толщину задней стенки ЛЖ
- наиболее значимые факторы риска развития атеросклероза (возраст, отягощенный семейный анамнез, длительный период АГ и более высокие цифры систолического и диастолического АД);

Пациенты ГКМП с ишемией миокарда не сопряженной с атеросклерозом коронарных артерий в сравнении с пациентами ГКМП без ишемии миокарда характеризовались:

- более высокой частотой синдрома стенокардии;
- меньшей толерантностью к физической нагрузке;
- более высоким ИММЛЖ;
- меньшим значением конечно-диастолического объема (КДО) и ударного объема (УО) ЛЖ
- более выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных данных обусловлена репрезентативностью выборки, формированием групп больных, использованием современных лабораторных и инструментальных стандартизированных методик обследования. Анализ полученных результатов проводился с применением корректных методов статистической обработки, на основании которых сформулированы аргументированные выводы и практические рекомендации.

Основные положения диссертации представлены на заседании сотрудников кафедры общей терапии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова, на Российском национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2015г.), Первом Московском конгрессе кардиологов (Москва, 2017г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017г., Москва, 2018г.), Европейском конгрессе по артериальной гипертензии (Афины, 2014г.), Европейском конгрессе кардиологов (Мюнхен, 2018).

Личный вклад автора

Автор принимала участие в обследовании 104 пациентов с ГКМП. Автором разработан дизайн исследования, изучена и проанализирована литература по теме диссертации, определена методология исследований, проведен анализ и обобщение полученных данных, статистическая обработка материала и написание всех глав диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 - «кардиология».

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику кардиологических и терапевтических отделений ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» г. Москвы. Материалы диссертационного исследования включены в программу обучения кардиологов и терапевтов на циклах усовершенствования врачей на кафедре общей терапии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 20 работ, из них 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций. Приведено 2 клинических примера. Диссертация иллюстрирована 14 таблицами и 27 рисунками. Библиографический указатель включает 156 источников, в том числе 22 отечественных и 134 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В исследование включено 104 пациента ГКМП. Средний возраст $58,2 \pm 14,7$ лет. Среди них 40 мужчин (38,4%) и 64 женщины (61,6%). Критерии включения в исследование: наличие признаков ГКМП, информированное согласие пациента. Критерии исключения: пациенты с

сомнительным диагнозом ГКМП, полная блокада левой ножки пучка Гиса на ЭКГ, инфекционный эндокардит, митральный или аортальный стеноз, значительная митральная регургитация, миэктомия в анамнезе, беременность, лактация.

Дизайн исследования

В открытое проспективное нерандомизированное исследование включено 104 пациента, которым на основании клиничко-инструментального обследования (ЭКГ, ЭхоКГ) поставлен диагноз ГКМП. В сомнительных случаях для подтверждения диагноза выполнялась МРТ сердца с гадолинием (n=44) (рисунок 1).

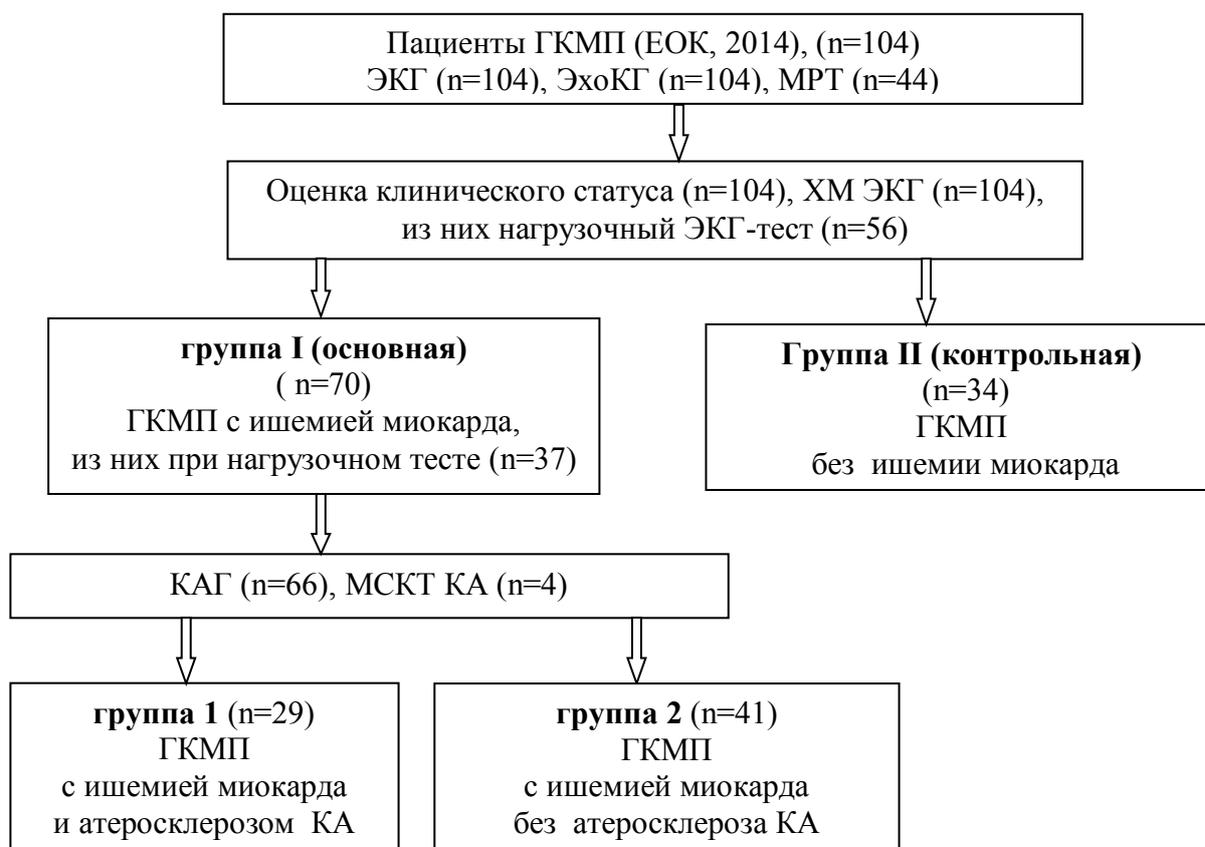


Рисунок 1. Дизайн исследования

Согласно рекомендациям [Elliott P.M. et al., 2014] для оценки клинического статуса пациентам проведено ХМ ЭКГ (n=104) и, при отсутствии противопоказаний, выполнен нагрузочный ЭКГ-тест (n=56). По результатам, больные с документированной ишемией миокарда составили группу I (основная, n=70) и без ишемии миокарда – II группу (контрольная, n=34). С целью оценки русла КА по показаниям и по результатам пре-тестовой вероятности ИБС, из 70 пациентов с ишемией миокарда (I группа) 66-ти выполнена коронароангиография (КАГ) и 4 пациентам МСКТ – КА. По результатам КАГ и МСКТ КА пациенты разделены на 2 группы: 1 группа – больные ГКМП с сопутствующим атеросклеротическим поражением КА – 29 (41,4%) человек, 2 группа – пациенты ГКМП без атеросклеротического поражения КА – 41

(58,6%) человек. Среди 34 пациентов II-й группы у 10 присутствовали жалобы на боли за грудиной ангинозного характера, но без регистрации депрессии сегмента ST при ХМ ЭКГ и нагрузочном ЭКГ-тесте. Согласно рекомендациям [Elliott P.M. et al., 2014] пациентам проведена КАГ (n=8) и МСКТ КА (n=2) по данным которых атеросклероза КА не выявлено.

Методы исследования

Исследование включало сбор анамнеза, данные объективного, лабораторного и инструментального исследований. Регистрация ЭКГ осуществлялась на аппарате «Shiller», Швейцария, в 12 стандартных отведениях. ХМ-ЭКГ выполнялось на аппарате «Инкарт», Россия и «Shiller», Швейцария. ЭхоКГ проводилось на аппарате My Lab 50, «Esaote», Италия. Масса миокарда ЛЖ рассчитывалась согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (2015, 2017г) по формуле:

$$LV \text{ mass} = 1.05\pi \left\{ (b+t)^2 \left[\frac{2}{3}(a+t) + d - \frac{d^3}{3(a+t)^2} \right] - b^2 \left[\frac{2}{3}a + d - \frac{d^3}{3a^2} \right] \right\}$$

LV mass – масса миокарда ЛЖ; a - расстояние от малой оси до эндокарда на вершине ЛЖ; b = малый радиус ЛЖ; d - расстояние от малой оси до плоскости митрального клапана; t - средняя толщина стенки. ИММЛЖ рассчитывался по формуле: ИММЛЖ = масса миокарда ЛЖ / площадь поверхности тела. Критерием гипертрофии миокарда ЛЖ являлся ИММЛЖ > 102 г/м² для мужчин и > 88 г/м² для женщин [Galderisi M. et al., 2017].

Проба с физической нагрузкой проводилась на велоэргометре фирмы «Shiller» или тредмиле фирмы «Schiller». Толерантность к физической нагрузке (ТФН) при тредмил-тесте оценивалась в метаболических единицах, а при ВЭМ в Вт. Проведено ранжирование ТФН от низкой до очень высокой с присуждением баллов от 1 до 4, соответственно. МРТ выполнялась на аппарате Avanto, «Siemens», Германия. МСКТ-КА выполнялась на аппарате «Toshiba Aquilion 64». КАГ выполнялась на ангиографе фирмы «Toshiba», Япония.

Ангиографическая градация по степени стеноза КА проводилась следующим образом: 1 - неизмененные КА - отсутствие стенотического поражения, возможно наличие неровности контуров, 2 – стенозирование КА < 50% (исключая ствол левой КА) – необструктивное поражение (незначимое), 3 - пограничное поражение (умеренное) 50-69%, 4 - ангиографически значимое (выраженное) поражение ≥ 70%. За выраженное поражение ствола левой КА принимали уровень стеноза ≥ 50% [Алесян Б.Г. с соавт., 2017]. Перфузию миокарда оценивали по протоколу исследования MBG от 0 до 3, где MBG 0 - отсутствие перфузии миокарда; MBG 3-нормальная перфузия миокарда [Терещенко А.С. с соавт., 2016; Elbadawi A. et al., 2017].

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка проводилась с использованием программы «Statistica 10.0». Проверка нормальности распределения признаков проводилась по тесту Шапиро-Уилка. Для анализа результатов использовали методы описательной статистики, непараметрический U - критерий Манна-Уитни для сравнения двух независимых групп, корреляционный анализ по Спирмену. Данные в тексте и в таблицах приведены в виде $M \pm m$ для признаков имеющих нормальное распределение, и в виде медианы и 1 и 3-го квартилей для признаков, с распределением, не соответствующим критериям нормального. Различия между группами по сумме рангов считались значимыми при вероятности ошибки заключения $p < 0,05$. Значимость факторов в развитии определенных событий оценивали с помощью расчета отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение

Частота ишемии миокарда у больных ГКМП и клинико-инструментальный профиль данной когорты пациентов

Из 104 пациентов с ГКМП ишемия миокарда в виде депрессии сегмента $ST \geq 2$ мм (по данным суточного мониторинга ЭКГ) выявлена у 70 больных (67,3%), из них у 37 пациентов ишемия миокарда в виде депрессии сегмента $ST \geq 2$ мм подтверждена при нагрузочном ЭКГ-тесте – I группа. У 34 пациентов (32,7%) документированная ишемия миокарда отсутствовала – II группа. Для анализа клинического профиля больных проведено сравнение двух групп (рисунок 2). Сравнительный анализ показал, что пациенты I и II групп не отличались по таким симптомам как одышка, обмороки, сердцебиение, кардиалгии ($p > 0,05$).

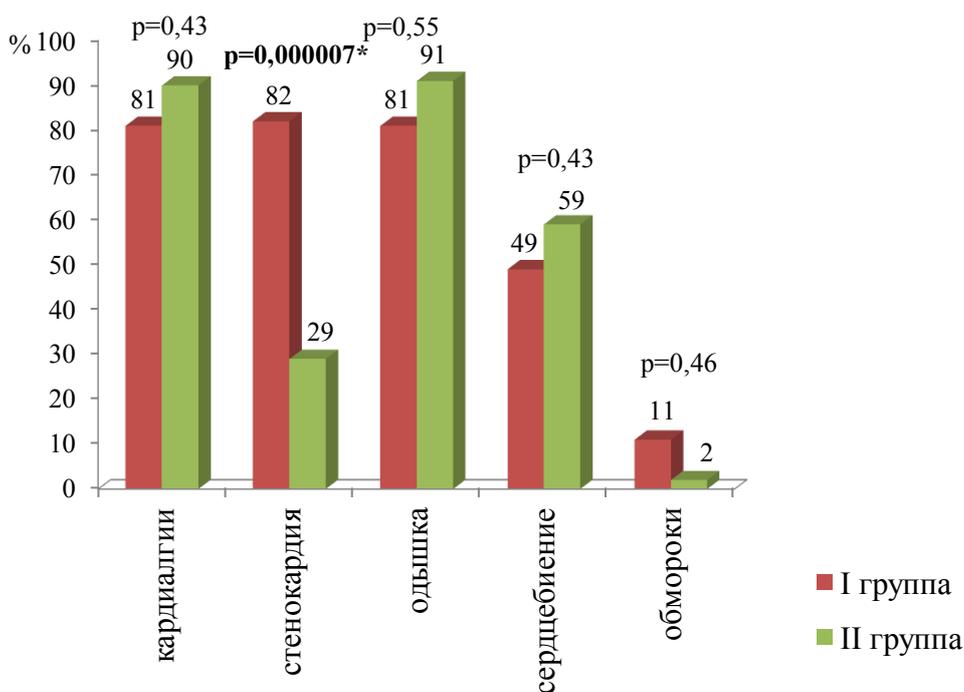


Рисунок 2. Клинические проявления у больных ГКМП в зависимости от наличия/отсутствия ишемии миокарда

Выявлены достоверные отличия по возрасту ($60,5 \pm 15,6$ против $53,6 \pm 16,7$ лет; $p=0,04$), наличию синдрома стенокардии (82% против 29%; $p=0,000007$), по продолжительности нагрузочного теста ($6,1 \pm 3,9$ мин против $8,5 \pm 3,89$, соответственно; $p=0,04$) (таблица 1).

Таблица 1

Клинический профиль у больных ГКМП в зависимости от наличия/отсутствия ишемии миокарда

Показатели	I группа ГКМП с ишемией миокарда (n=70)	II группа ГКМП без ишемии миокарда (n=34)	p
Возраст, годы	$60,5 \pm 15,6$	$53,6 \pm 16,7$	0,04*
Пол м/ж	26 (37%)/44 (63%)	14 (41,2%)/20 (58,7%)	0,74
АГ, % больных	84,2%	73,5%	0,33
СД, % больных	25,7%	20,5%	0,24
ИМТ, кг/см ²	$27,3 \pm 5,34$	$26,2 \pm 4,73$	0,99
Курение, % больных	22,8%	5,9%	0,16
Холестерин, ммоль/л	$5 \pm 1,2$	$5,2 \pm 1,3$	0,67
ЛПНП, ммоль/л	$3,08 \pm 1,1$	$3,5 \pm 1,3$	0,39
ТФН, баллы	$1,8 \pm 0,8$	$2,2 \pm 0,85$	0,14
Продолжительность ФН, мин	$6,1 \pm 3,9$	$8,5 \pm 3,89$	0,04*
Время восстановления после ФН, мин	$6,1 \pm 2,7$	$5,7 \pm 4,33$	0,07
Синдром стенокардии, % больных	82%	29%	0,000007*
ФК стенокардии	$2,1 \pm 0,6$	$2,2 \pm 0,4$	0,57

Таким образом, пациенты ГКМП с ишемией миокарда в отличие от пациентов ГКМП без ишемии миокарда были старше, характеризовались наличием более высокой частотой синдрома стенокардии и более низкой толерантностью к физической нагрузке.

Ишемия миокарда при ГКМП может быть обусловлена различными факторами, в том числе структурно-функциональными особенностями ЛЖ. Отличий по толщине межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), ИММЛЖ, наличию и степени обструкции выносящего тракта ЛЖ, показателям диастолической дисфункции между I и II группам не выявлено ($p > 0,05$).

В этой связи оценка коронарного русла у пациентов ГКМП с документированной ишемией миокарда представлялась принципиально важной.

Особенности коронарного русла у больных ГКМП с документированной ишемией миокарда

Из 70 пациентов с документированной ишемией миокарда (I группа) по данным КАГ и МСКТ КА атеросклероз основных КА выявлен у 29 человек (41,4%), из них 13 (44,8%) мужчин и 16 (55,2%) женщин. Средний возраст пациентов составил $64,8 \pm 9,6$ лет. Среди пациентов с ГКМП с ишемией миокарда и атеросклерозом КА преобладали пациенты среднего (34,4%) и

пожилого возраста (41,4%). Пациентов старческого возраста было 20,7% (рисунок 3). Это не противоречит данным международной литературы о возможности дожития пациентов ГКМП до пожилого и старческого возраста [Беленков Ю.Н. с соавт., 2011; Maron B.J. et al., 2011, 2013; Sado D.M. et al., 2010; Полякова А.А. с соавт., 2013].

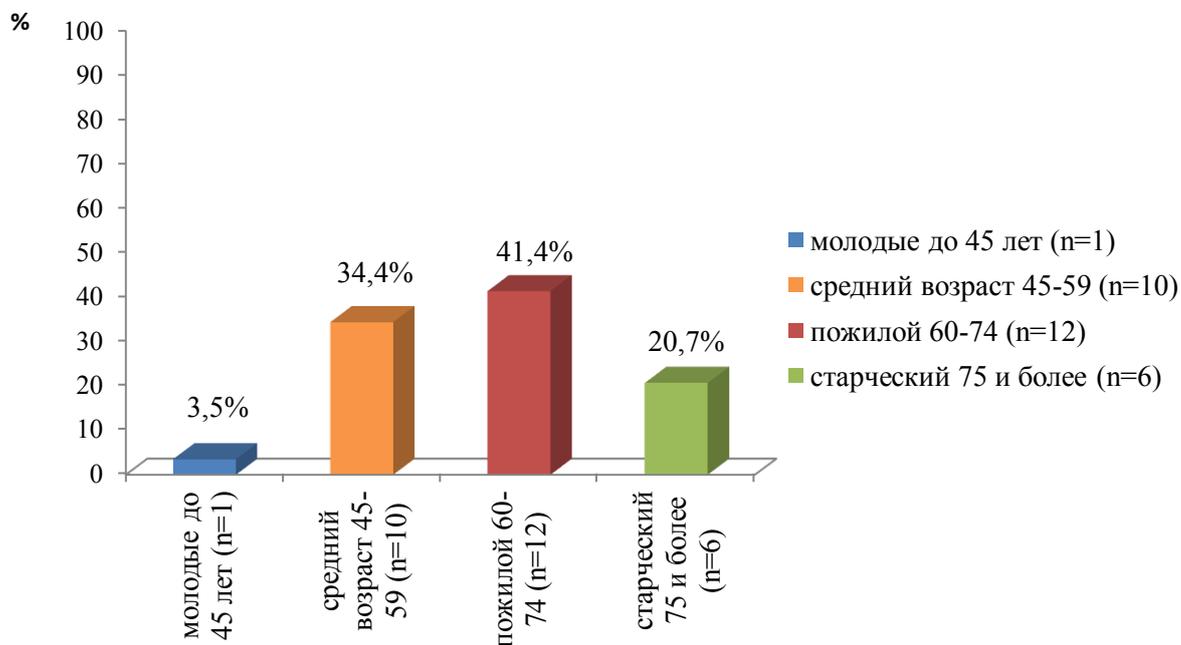


Рисунок 3. Возраст пациентов ГКМП с ишемией миокарда и сопутствующим атеросклерозом КА (n=29)

Встречаемость атеросклероза КА у больных ГКМП по данным разных авторов колеблется от 6 до 75% [Каплунова В. Ю. с соавт., 2017; Агеев Ф.Т. с соавт., 2014; Сухов В.К. с соавт., 2012; Якушин С.С. с соавт., 2011; Shin D.G. et al., 2015]. В данном исследовании среди 29 пациентов с ишемией миокарда и атеросклерозом КА в подавляющем большинстве случаев (48,3%) наблюдалось однососудистое поражение КА (рисунок 4), что согласуется с данными других авторов [Shin D.G. et al., 2014; Sorajja P. et al., 2003].

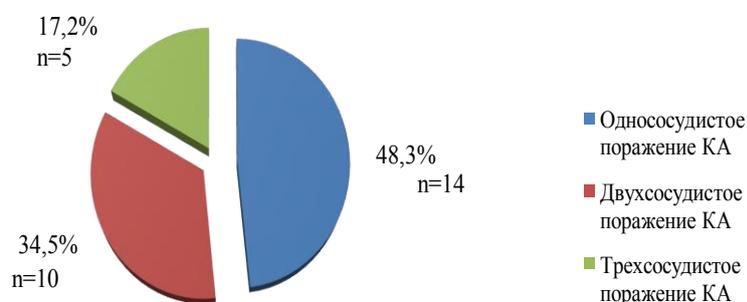


Рисунок 4. Распространенность атеросклеротического поражения КА у больных ГКМП с ишемией миокарда (n=29)

В 72,4% случаев выявлены ангиографически значимые стенозы КА, что несколько выше, чем по данным Ookayama S. et al., 2015 - 15,7% и Sorajja P. et al., 2003 - 49,6%. Такой разброс в частоте встречаемости атеросклероза КА, степени его тяжести и распространенности обусловлен различием в возрасте пациентов, включенных в выборки.

Сначала у всех пациентов ГКМП без атеросклероза КА (по данным КАГ), как с наличием документированной ишемии миокарда, так и без ишемии миокарда проанализирован диаметр проксимального сегмента эпикардальных КА (таблица 2).

Таблица 2

Диаметр проксимального сегмента КА в норме и у больных ГКМП без атеросклероза КА

Диаметр артерии, мм	Норма (Mahadevappa M., 2016)		ГКМП (Mahadevappa M., 2016)		ГКМП без атеросклероза КА			
					2 группа с ишемией миокарда		II группа без ишемии миокарда	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
ПМЖВ	3,5±0,2	3,2±0,	4,8±1,1	4,5±0,8	4,7±1,1	4,3±0,6	5,1±1,4	5±0,9
ОВ	3,1±0,3	2,8±0,3	4,2±0,9	4±0,7	4,2±1,1	3,9±0,8	4,2±0,7	4,1±0,4
ПКА	3,2±0,3	3,±0,3	4,4±1,2	4±0,8	4,9±1,1	3,9±0,6	3,3±0,6	4,2±1,4

Выявлен ряд особенностей. Во-первых, по результатам нашего исследования диаметр проксимального сегмента КА у больных ГКМП без атеросклероза КА был больше по сравнению с нормой [Mahadevappa M. et al., 2016; Hasan I. et al., 2015].

Второй особенностью было достоверное отличие в диаметре проксимального сегмента ПМЖВ. У пациентов ГКМП с ишемией миокарда как с наличием документированной ишемии миокарда (по данным нагрузочных тестов), без атеросклероза КА (по данным КАГ) выявлен меньший диаметр проксимальной части ПМЖВ в отличие от пациентов без ишемии миокарда ($p=0,008$) (таблица 3).

Таблица 3

Диаметр проксимального сегмента КА у больных ГКМП с ишемией миокарда без атеросклероза КА

Диаметр артерии, мм	ГКМП без атеросклероза КА		P
	2 группа с ишемией миокарда (n=23/41)	II группа без ишемии миокарда (n=10/34)	
ПМЖВ	4,3±0,9	5±0,9	0,008*
ОВ	3,9±0,9	4,3±0,6	0,12
ПКА	4,1±0,9	4,1±1,6	0,7

Выявлена отрицательная взаимосвязь между диаметром проксимального сегмента ПМЖВ и ишемией миокарда ($r=-0,68$, $p=0,003$). Это, по нашему мнению, может свидетельствовать о несоответствии потребности в кровоснабжении миокарда при физической нагрузке у больных ГКМП с меньшим диаметром ПМЖВ и, как результат, возникновение ишемии миокарда.

Оценка соотношения диаметра КА к толщине кровоснабжаемой стенки ЛЖ представляла дальнейший интерес (таблица 4), однако достоверных отличий между группами не получено ($p>0,05$).

Таблица 4

Соотношение диаметра проксимального сегмента КА к толщине стенок ЛЖ у больных ГКМП с ишемией миокарда без атеросклероза КА

Диаметр артерии/толщина стенки ЛЖ	ГКМП без атеросклероза КА		P
	2 группа с ишемией миокарда (n=23/41)	II группа без ишемии миокарда (n=10/34)	
ПМЖВ/МЖП	0,23±0,06	0,25±0,07	0,5
ОВ/ЗСЛЖ	0,3±0,08	0,34±0,09	0,8
ПКА/ЗСЛЖ	0,34±0,07	0,34±0,01	0,98

Для оценки микроциркуляции у больных ГКМП проведена оценка перфузии миокарда по шкале MBG (таблица 5). Снижение микроциркуляции (по шкале MBG<3) выявлено у больных ГКМП без атеросклероза КА как с ишемией, так и без ишемии миокарда (в бассейне ПМЖВ 41,6% против 44,4%; $p=0,9$), в бассейне правой КА (ПКА) 27,7% против 12,5%; $p=0,7$). В целом, нарушение микроциркуляции у больных ГКМП без атеросклероза КА в обеих группах выявлено в 44,1% случаев в бассейне ПМЖВ и 16,1% в бассейне ПКА. В бассейне огибающей ветви (ОВ) нарушения перфузии в группах не выявлено (по шкале MBG =3).

Таблица 5

Шкала MBG у больных ГКМП

MBG	ГКМП без атеросклероза КА		p
	2 группа с ишемией миокарда (n=37/41)	II группа без ишемии миокарда (n=8/34)	
ПМЖВ	2,3±0,7	2,6±0,5	0,9
ОВ	3	3	1,0
ПКА	2,7±0,5	2,9±0,4	0,7

Снижение перфузии (по шкале MBG) в бассейне ПМЖВ было взаимосвязано с нарушением перфузии в бассейне ПКА ($r=0,5$, $p=0,001$). Таким образом, нарушение перфузии наблюдалось сразу в двух бассейнах. Выявлена отрицательная взаимосвязь между нарушением перфузии по шкале MBG в бассейне ПМЖВ и замедлением коронарного кровотока $r=-0,7$, $p=0,004$, нарушениями ритма сердца: наджелудочковыми тахикардиями $r=-0,4$, $p=0,03$ и пароксизмальными желудочковыми тахикардиями $r=-0,5$, $p=0,008$,

Основание предполагать, что микроциркуляция в миокарде может ухудшаться при увеличении массы миокарда ЛЖ дает полученная корреляция между снижением перфузии по шкале MBG в бассейне ПКА с ИММЛЖ ($r=-0,5$, $p=0,001$). Выявлена взаимосвязь между нарушением микроциркуляции (по шкале MBG) в бассейне ПКА и возникновением

пароксизмальной желудочковой тахикардией ($r=-0,5$, $p=0,008$). Мы полагаем, что оценка перфузии по шкале MBG у больных ГКМП, как отражение нарушения микроциркуляции, требует дальнейшего изучения.

Таким образом, снижение микроциркуляции (по шкале MBG) у больных ГКМП без атеросклероза КА выявленное в 44,1% случаев в бассейне ПМЖВ и 16,1% в бассейне ПКА не зависимо от документированной ишемии миокарда, чаще наблюдалось в двух коронарных бассейнах и было связано с высоким ИММЛЖ и нарушениями ритма сердца.

В связи с тем, что пациенты ГКМП с ишемией миокарда представлены неоднородной группой, общей для которой являлась ишемия миокарда, оценка клинического профиля пациентов в зависимости от наличия/отсутствия атеросклероза КА представляла предмет дальнейшего изучения.

Клинико-инструментальный профиль пациентов ГКМП с ишемией миокарда в зависимости от наличия/отсутствия сопутствующего атеросклероза коронарных артерий

В соответствии с дизайном исследования после проведенной КАГ больные разделены на 2 группы: 1 группа – 29 больных ГКМП с ишемией миокарда и атеросклерозом КА, 2 группа – 41 пациент ГКМП с ишемией миокарда без атеросклероза КА. Пациенты обеих групп не отличались по гендерному составу 13 (44,8%) и 13 (31,7%) мужчин, соответственно ($p=0,35$). В клинической картине не было достоверных отличий между группами по таким симптомам как одышка ($p=0,8$), обмороки ($p=0,57$), сердцебиение ($p=0,07$), кардиалгии ($p=0,42$), синдрому стенокардии ($p=0,2$) (рисунок 5).

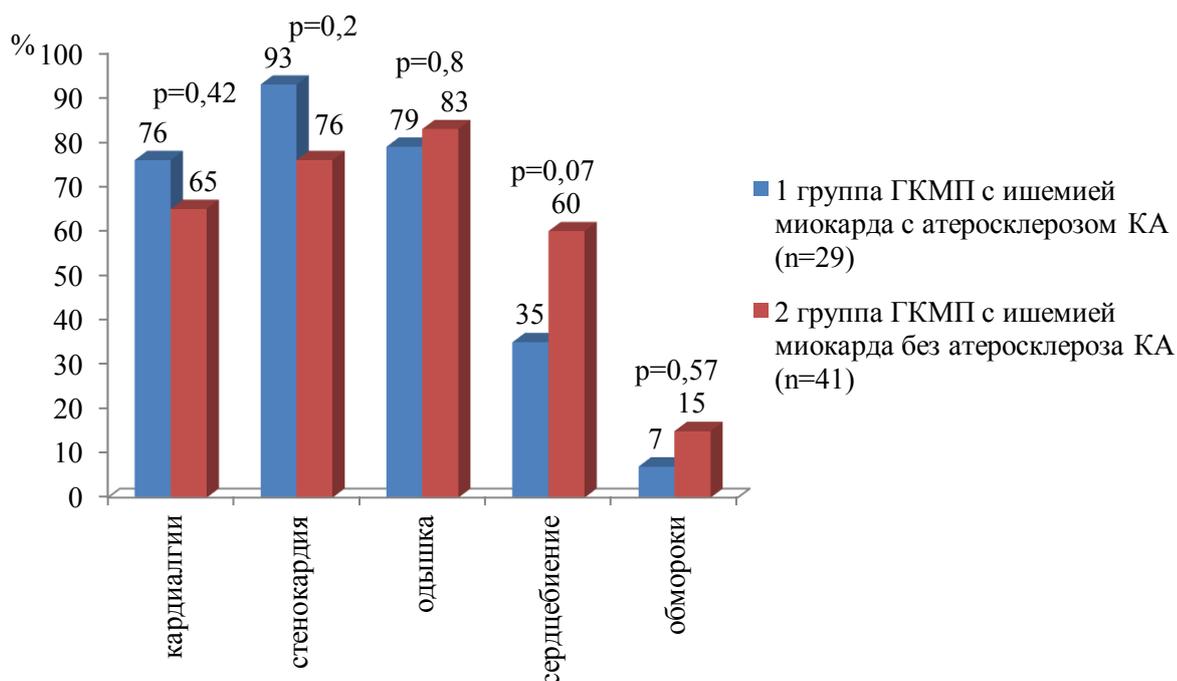


Рисунок 5. Клинические проявления у больных ГКМП с ишемией миокарда в зависимости от наличия/отсутствия атеросклероза КА

Важно, что из 41 обследованного пациента ГКМП с ишемией миокарда без атеросклероза КА (2 группа) у 27 пациентов (65,8%) (средний возраст $61,1 \pm 11,6$ лет) ранее установлен диагноз различных форм ИБС. Под маской острого коронарного синдрома заболевание дебютировало у 11 пациентов (40,7%). Диагноз ГКМП ранее не ставился в дифференциально-диагностический ряд. Этому способствовало наличие синдрома стенокардии, «псевдоинфарктные» изменения на ЭКГ, а также положительные пробы с физической нагрузкой. Данные нашего исследования согласуются с примерами из мировой литературы [Peters S, 2016; Cui L, 2016; Part C.J. et al. 2018], в которых описаны случаи реальной клинической практики течения ГКМП под маской ИБС.

Настоящее исследование показало, что синдром стенокардии «уравнял» пациентов ГКМП как с наличием, так и с отсутствием атеросклероза КА. Однако ФК стенокардии был выше у больных ГКМП с сопутствующим атеросклерозом КА ($2,26 \pm 0,53$ против $1,87 \pm 0,63$; $p=0,04$). Выявлена взаимосвязь между наличием атеросклероза КА и ФК стенокардии ($r=0,32$ при $p=0,014$).

Таким образом, вне зависимости от наличия/отсутствия атеросклероза КА, пациенты ГКМП с ишемией миокарда не отличались по клинической картине заболевания в рамках основных синдромов, однако ФК стенокардии был выше у больных ГКМП с ишемией миокарда и сопутствующим атеросклерозом КА. В дальнейшем, представлял интерес поиск возможных факторов риска (ФР) атеросклероза у пациентов ГКМП с ишемией миокарда и атеросклерозом КА (таблица 6).

Таблица 6

Факторы риска, ассоциированные с атеросклерозом КА у больных ГКМП

Факторы риска	ГКМП с ишемией миокарда		p
	1 группа с атеросклерозом КА (n=29)	2 группа без атеросклероза КА (n=41)	
Возраст, годы	$64,8 \pm 9,6$	$57,5 \pm 14,5$	0,046*
Пол м/ж	13 (44,8%)/16 (55,2%)	13 (31,7%)/28 (68,3%)	0,35
АГ, % больных	89,7%	78%	0,36
Длительность АГ, лет	$10,4 \pm 7,5$	$6,9 \pm 6,4$	0,04*
САД макс, мм рт.ст.	$199,5 \pm 37,2$	$170,5 \pm 30,9$	0,001*
ДАД макс, мм рт.ст.	$111,8 \pm 26,8$	$98,7 \pm 14,2$	0,049*
СД, % больных	34,5%	19,5%	0,3
ИМТ, кг/см ²	$27,7 \pm 5,2$	$27 \pm 5,5$	0,64
Отягощенный анамнез по ИБС, % больных	31%	0%	0,037*
Курение, % больных	27,6%	19,5%	0,59
Холестерин, ммоль/л	$4,84 \pm 1,2$	$5,15 \pm 1,3$	0,34
ЛПНП, ммоль/л	$2,98 \pm 1,0$	$3,17 \pm 1,22$	0,42

В обеих группах проанализированы общепринятые ФР, ассоциированные с развитием атеросклероза. Группы больных не отличались по полу ($p=0,35$), уровню общего ХС ($p=0,34$), ХС ЛПНП ($p=0,42$), наличию избыточной массы тела ($p=0,64$), числу курящих ($p=0,59$), наличию сахарного диабета ($p=0,3$).

Пациенты 1 группы были достоверно старше по возрасту ($p=0,046$). Выявлена положительная взаимосвязь между возрастом и поражением коронарного русла ($r=0,24$; $p=0,044$). В риске развития атеросклероза КА для порогового возраста 65 лет получено: ОШ 2,65 (95% ДИ 1,1 – 7,09; $p=0,05$), ОР 1,74 (1,0-3,03; $p=0,05$), чувствительность 55%, специфичность 68% (рисунок 6).

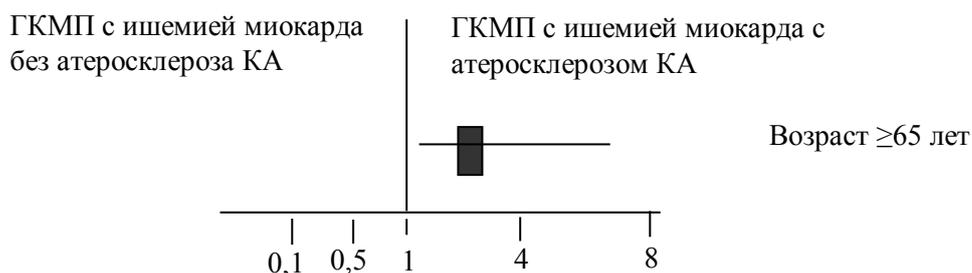


Рисунок 6. Пороговое значение возраста в риске развития атеросклероза у больных ГКМП

Несмотря на одинаковую встречаемость АГ ($p=0,36$) у пациентов обеих групп, выявлены отличия по длительности ее течения ($10,4\pm 7,5$ лет против $6,9\pm 6,4$ лет; $p=0,04$) и максимальному уровню АД (САД $199,5\pm 37,2$ против $170,5\pm 30,9$ мм рт.ст.; $p=0,001$ и ДАД $111,8\pm 26,8$ против $98,7\pm 14,2$ мм рт.ст.; $p=0,039$). Выявлена взаимосвязь наличия атеросклероза КА с длительностью течения АГ ($r=0,25$; $p=0,04$) и высокими цифрами САД ($r=0,4$; $p=0,0006$) и ДАД ($r=0,3$; $p=0,029$). Рассчитаны пороговые значения САД, ДАД и длительности АГ в риске развития атеросклероза КА (рисунок 7). Для САД 200 мм рт.ст. получено: ОШ 3,87 (95% ДИ 1,4-10,9); $p=0,01$ со специфичностью 74% и чувствительностью 57%. Для ДАД 130 мм рт.ст. получено: ОШ 10,36 (95% ДИ 1,1-91,8); $p=0,035$ со специфичностью 97% и чувствительностью 22%.

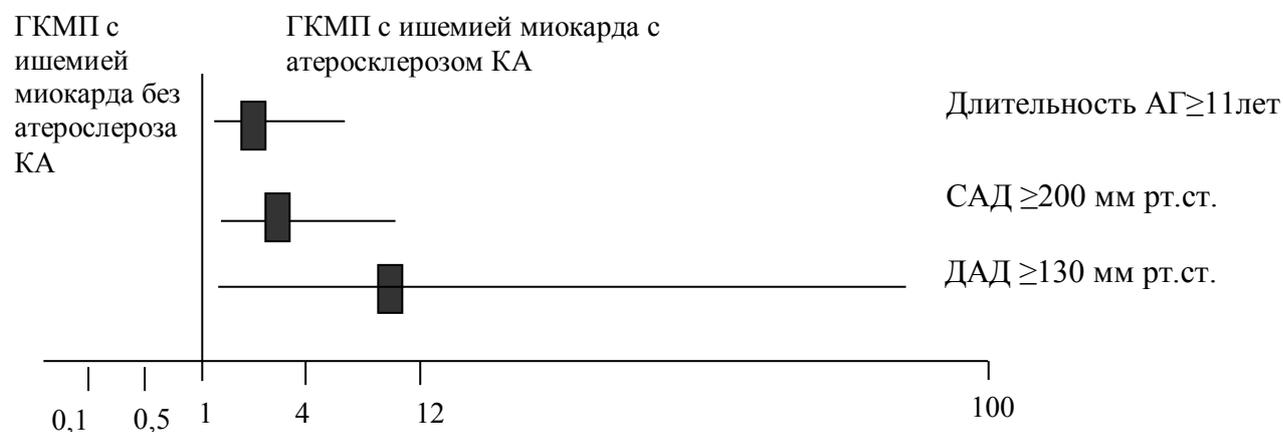


Рисунок 7. Пороговые значения факторов риска развития атеросклероза у больных ГКМП

Для длительности АГ 11 лет получено: ОШ 2,65 (95% ДИ 1,1-7,1); $p=0,05$ со специфичностью 68% и чувствительностью 55% (рисунок 7). Наши данные согласуются с исследованием Sorajja P. et al., 2003, где выявлена взаимосвязь атеросклероза КА с возрастом и наличием АГ у больных ГКМП.

Сравнительный анализ по основным параметрам ЭхоКГ не выявил отличий между группами ($p>0,05$), однако имелись достоверные отличия по толщине ЗСЛЖ, которая была больше у больных ГКМП с ишемией миокарда и атеросклерозом КА ($1,48\pm 0,36$ против $1,2\pm 0,27$ см; $p=0,001$). Достоверно бóльшая длительность АГ и бóльшие цифры АД у больных ГКМП с ишемией миокарда и атеросклерозом КА могут быть объяснением достоверно бóльшей толщины ЗСЛЖ у этой категории пациентов.

Таким образом, пациенты ГКМП с ишемией миокарда с атеросклерозом КА имели более высокий ФК стенокардии, наиболее значимые ФР развития атеросклероза КА: старший возраст, отягощенный семейный анамнез по ИБС, более длительное течение АГ, более высокие уровни САД и ДАД и более выраженную толщину ЗСЛЖ.

Сравнительный анализ клинико-инструментального профиля пациентов ГКМП с ишемией миокарда без сопутствующего атеросклероза коронарных артерий и пациентов ГКМП без ишемии миокарда

В соответствии с дизайном и по результатам исследования получена группа 2 ($n=41$) – пациенты ГКМП с ишемией миокарда без атеросклероза КА, группа II (контрольная) ($n=34$) - пациенты ГКМП без ишемии миокарда. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту ($p=0,3$), полу ($p=0,6$), уровню общего ХС ($p=0,97$), ХС ЛПНП ($p=0,67$), наличию избыточной массы тела ($p>0,05$). Также не было выявлено отличий по количеству курящих ($p=0,2$), наличию АГ ($p=0,63$) и сахарного диабета ($p=0,54$).

Синдром стенокардии достоверно чаще встречался во 2-й группе ($p=0,0004$). Выявлена положительная средней силы корреляционная связь между ишемией миокарда и синдромом стенокардии ($r=0,47$ при $p=0,00002$). ФК стенокардии между группами достоверно не отличался ($p=0,24$) (рисунок 8). Полученные данные согласуются с исследованиями Elliott P.M. et al., 1996; Shariat M., 2014 в которых показано, что синдром стенокардии чаще наблюдался у пациентов с ишемией миокарда в отличие от пациентов без ишемии миокарда.

Результаты тестов с физической нагрузкой показали отличие между пациентами 2-ой ($n=23/41$) и II-й ($n=19/34$) групп по ТФН ($1,8\pm 0,8$ против $2,6\pm 0,75$ баллов; $p=0,024$) и по длительности нагрузки ($4,8\pm 1,6$ мин против $8,5\pm 3,89$ мин; $p=0,03$). Во 2-й группе выявлена отрицательная взаимосвязь между ишемией миокарда и ТФН ($r=-0,38$, $p=0,002$).

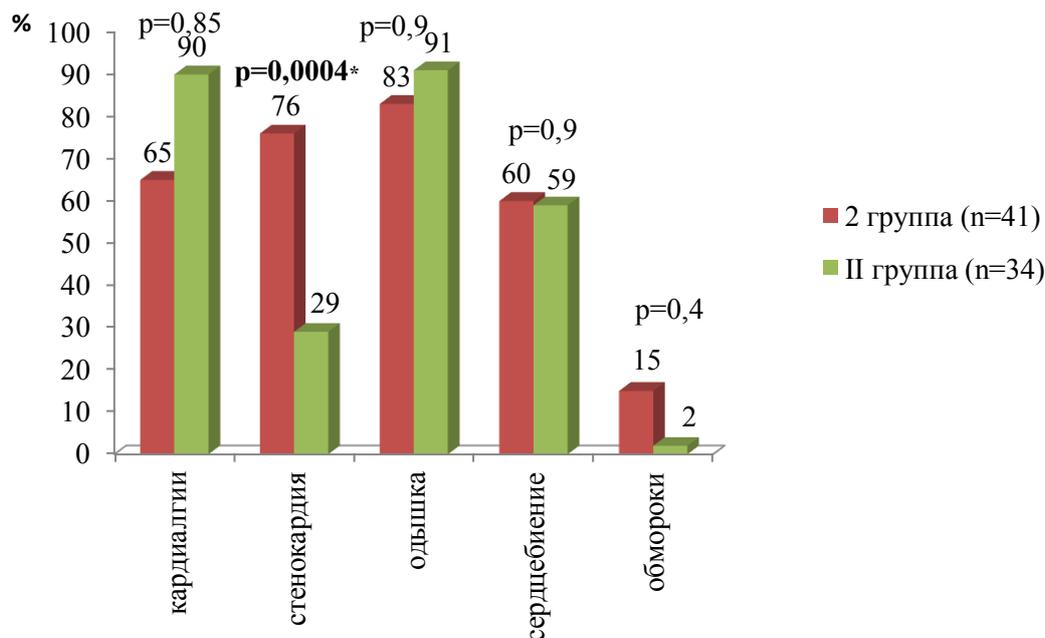


Рисунок 8. Клинические проявления у больных ГКМП в зависимости от наличия ишемии миокарда

По данным ЭХОКГ не выявлено отличий в толщине МЖП ($p=0,63$) и ЗСЛЖ ($p=1,0$), однако ИММЛЖ был достоверно выше во 2 группе ($143,3 \pm 32,2$ против $122,2 \pm 19,8$; $p=0,04$) (таблица 8). Полученные данные согласуются с результатами Petersen S.E. et al., 2007, где авторы показали, что степень ишемии миокарда пропорциональна степени гипертрофии ЛЖ и ИММЛЖ ($p < 0,05$).

Рядом авторов показано, что нарушение диастолической дисфункции может быть одной из причин ишемии миокарда у больных ГКМП [Агеев Ф.Т., 2014; Беленков Ю.Н., 2011; Raphael S.E., 2014]. В нашем исследовании показано, что у пациентов ГКМП с ишемией миокарда в отличие от пациентов без ишемии миокарда имелась достоверно более выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ: показатель E/e' $7,38 \pm 0,28$ против $5,2 \pm 1,1$ ($p=0,002$). Получены достоверные отличия по КДО ЛЖ $67,1 \pm 19,13$ мл против $92,1 \pm 30,4$ мл ($p=0,046$), достоверное отличие по УО $41 \pm 5,9$ мл против $56,2 \pm 6,9$ мл между группами ($p=0,05$).

Найдена взаимосвязь между ишемией миокарда с ИММЛЖ ($r=0,38$, $p=0,04$), показателем E/e' ($r=0,52$; $p=0,002$), отрицательная взаимосвязь с КДО ($r=-0,37$, $p=0,02$), с УО ($r=-0,47$; $p=0,044$), индексированным УО ($r=-0,51$; $p=0,02$). Таким образом, у больных ГКМП без атеросклероза КА при увеличении ИММЛЖ формируется диастолическая дисфункция с уменьшением полости ЛЖ, что проявляется уменьшением КДО и УО. Снижение УО, в итоге, приводит к низкому выбросу крови в аорту и, как результат, уменьшению поступления крови в КА с развитием ишемии миокарда.

Данные ЭхоКГ у больных ГКМП с проведенными нагрузочными ЭКГ-тестами

Показатели ЭхоКГ	ГКМП с нагрузочными ЭКГ-тестами		p
	2 группа с ишемией миокарда без атеросклероза КА (n=23/41)	II группа без ишемии миокарда (n=19/34)	
ЛП, см	4,0 ±0,75	4,2±0,55	0,9
МЖП, см	2,01±0,54	1,8±0,4	0,63
Индекс ЛП, мл/м ²	48,25±13,84	51,13±17,95	0,56
ИММЛЖ, г/м ²	143,3±32,2	122,2±19,8	0,04*
ЗСЛЖ, см	1,14±0,28	1,13±0,28	1,0
КДР, см	4,07±0,58	4,0±0,45	0,77
КСР, см	2,02±0,36	2,25±0,33	0,4
КДО, мл	67,1±19,13	92,1±30,4	0,046*
Индекс КДО, мл/м ²	38,8±11,9	45,2±12,6	0,25
КСО, мл	21,6±6,7	25,7±7,9	0,1
ФВ, %	68,5±5,7	66,3±4,3	0,22
Индекс КСО, мл/м ²	11,6±3,5	12,79±4,05	0,77
МР, степень	1,43±0,5	1,3±0,73	0,24
Макс градиент обструкции, мм рт.ст.	10 (5,9; 14)	7,3 (3; 34)	0,65
УО, мл	41±5,9	56,2±6,9	0,05*
Индекс УО, мл/м ²	23±4,5	27±1,3	0,16
ДД (I, II, III) типа	87,8%	96,6%	0,82
Е/А	1,25±0,68	0,95±0,3	0,33
Е/е' среднее	7,38±0,28	5,2±1,1	0,002*
Скорость ТР, м/с	2,73±0,28	2,79±0,4	0,96
СДЛА, мм рт.ст.	30,59±6,09	32,2±10,37	0,99

Таким образом, по результатам проведенного исследования выявлено, что у пациентов ГКМП ишемией миокарда (в отсутствии атеросклероза КА) в отличие от пациентов без ишемии миокарда чаще наблюдался синдром стенокардии, имелась меньшая толерантность к физической нагрузке, более высокий ИММЛЖ, более значимое нарушение диастолической функции ЛЖ, меньшие показатели КДО и УО.

ВЫВОДЫ

1. Документированная ишемия миокарда у больных ГКМП выявлена в 67,3% случаев. Пациенты ГКМП с ишемией миокарда, в отличие от пациентов ГКМП без ишемии миокарда старше, характеризовались более высокой частотой синдрома стенокардии и более низкой толерантностью к физической нагрузке.

2. У пациентов ГКМП с ишемией миокарда в 41,4% случаев выявлено атеросклеротическое поражение коронарных артерий с наличием в 72,4% случаев ангиографически значимых стенозов КА. У 58,6% пациентов атеросклеротического поражения

коронарного русла не выявлено, из них 65,8% пациентов ранее наблюдались с диагнозом ИБС, в том числе её острыми формами.

3. У пациентов ГКМП с ишемией миокарда без атеросклероза коронарных артерий выявлен меньший диаметр проксимального сегмента ПМЖВ в отличие от пациентов без ишемии миокарда.

4. Снижение микроциркуляции (по шкале MBG<3) у больных ГКМП без атеросклероза КА выявлено в 44,1% случаев в бассейне ПМЖВ и 16,1% в бассейне ПКА вне зависимости от документированной ишемии миокарда и связано с более высоким ИММЛЖ и нарушениями ритма сердца.

5. Пациенты ГКМП с ишемией миокарда и атеросклерозом коронарных артерий в отличие от пациентов ГКМП с ишемией миокарда без атеросклероза КА имели:

- более высокий ФК стенокардии (выше II ФК); более выраженную толщину ЗСЛЖ (1,4 см и более);

- наиболее значимые фактора риска развития атеросклероза (старший возраст и отягощенный семейный анамнез, более высокие цифры систолического (200 мм рт.ст. и более), диастолического АД (130 мм рт.ст. и более) и более длительное течение артериальной гипертонии.

6. Клинико-инструментальный профиль пациентов ГКМП с ишемией миокарда (без атеросклероза коронарных артерий) в отличие от пациентов ГКМП без ишемии миокарда характеризовался:

- более высокой частотой синдрома стенокардии;
- меньшей толерантностью к физической нагрузке;
- более высоким ИММЛЖ;
- меньшими значениями КДО и УО ЛЖ;
- более выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У больных ГКМП наличие документированной ишемии при ХМЭКГ и пробе с физической нагрузкой не позволяет подтвердить/опровергнуть сопутствующую ИБС и требует углубленного обследования этих пациентов.

Коронароангиография у больных ГКМП для исключения атеросклероза коронарных артерий должна проводиться при наличии синдрома стенокардии, особенно у пациентов с документированной ишемией миокарда старше 65 лет с длительностью АГ более 11 лет, максимальными цифрами САД 200 мм рт.ст. и ДАД 130 мм рт. ст.

У больных с синдромом стенокардии с наличием необъяснимой гипертрофии миокарда ЛЖ, в том числе у пациентов старшей возрастной группы в дифференциально-диагностический ряд следует включать диагноз ГКМП.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Особую актуальность приобретает дальнейшее изучение ишемии миокарда у больных ГКМП и уточнения её патогенетических механизмов, своевременная диагностика сопутствующего атеросклероза коронарных артерий, как одной из возможных причин ишемии миокарда, а также факторов, которые индуцируют развитие ишемии миокарда в рамках самой нозологии ГКМП, определение влияния ишемии миокарда на клинический статус больных и течение заболевания, разработка тактики ведения данных пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ковалевская, Е.А. Случай диагностики апикальной формы гипертрофической кардиомиопатии у пациентки с клиникой прогрессирующей стенокардии / Н.С. Крылова, А.Е. Демкина, Ф.М. Хашиева, Е.А. Ковалевская, Н.Г. Потешкина // **Клиницист. - 2014. - № 2.- С. 39-44.**
2. Ковалевская, Е.А. Суточный профиль артериального давления у больных с обструктивной и необструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии / Ф.М. Хашиева, А.Е. Демкина, Н.С. Крылова, Е.А. Ковалевская, Н.Г. Потешкина // Сборник материалов Российского Национального конгресса кардиологов. - Казань. - 2014. - С. 495.
3. Ковалевская, Е.А. Кардиоваскулярная гемодинамика и особенности суточного профиля АД у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и неадекватной реакцией АД на физическую нагрузку / Ф.М. Хашиева, А.Е. Демкина, Н.С. Крылова, Е.А. Ковалевская, Н.Г. Потешкина // **Российский кардиологический журнал. - 2015. - № 5. - С. 76-81.**
4. Ковалевская, Е.А. Фибрилляция и трепетание предсердий у больных с гипертрофической кардиомиопатией / Н.С. Крылова, А.Е. Демкина, Ф.М. Хашиева, Е.А. Ковалевская, Н.Г. Потешкина // **Российский кардиологический журнал. – 2015. - № 5. - С. 64-70.**
5. Kovalevskaya, E.A. Clinical status, structure and functional parameters of the heart in patients with hypertrophic cardiomyopathy and persistent atrial fibrillation / A.E. Demkina, A.A. Troshina, F.M. Hashieva, N.S. Krylova, E.A. Kovalevskaya, N.G. Poteshkina // *European Journal of Heart Failure. Special Issue: Abstracts of the Heart Failure 2015 and the 2nd World Congress on Acute Heart.* - P. 180.
6. Ковалевская, Е.А. Гипертрофическая кардиомиопатия и артериальная гипертензия: возможно ли сочетание / Н.С.Крылова, Ф.М. Хашиева, А.Е. Демкина, Е.А. Ковалевская, Н.Г. Потешкина // **Сердце. - 2015. - № 3. - С. 164-169.**

7. Ковалевская, Е.А. Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, впервые выявленная у женщины в 94 года / Е.А. Ковалевская, Н.С. Крылова, Н.Г. Потешкина, И.В. Самсонова // Кардиология: новости, мнения, обучение. - 2015. - №4. – С. 65-67.
8. Ковалевская, Е.А. Безопасность и информативность нагрузочных тестов при гипертрофической кардиомиопатии / Н.С. Крылова, Н.Г. Потешкина, Е.А. Ковалевская, А.Е. Демкина, Ф.М. Хашиева // Материалы IV Международного форума терапевтов и кардиологов. - Специальный выпуск журнала кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. -№ 15. - С. 101.
9. Ковалевская, Е.А. Диагностический поиск при заболевании, манифестировавшем под маской острого коронарного синдрома, в эру генетических исследований. Клиническое наблюдение / Н.С. Крылова, Н.Г. Потешкина, А.Е. Демкина, Е.А. Ковалевская // **Российский кардиологический журнал.** – 2016. - № 10. - С. 75-79.
10. Ковалевская, Е.А Клинико-инструментальные особенности ишемии миокарда у больных ГКМП в отсутствии коронарного атеросклероза / Н.Г. Потешкина, Е.А. Ковалевская, Н.С. Крылова, Ф.М. Хашиева, А.Е. Демкина // Материалы конгресса «Сердечная недостаточность 2016». – С. 115.
11. Kovalevskaya, E.A. Role of coronary CTA and dual-energy CT in diagnosis of anomalous course of two coronary arteries in patient with apical hypertrophic cardiomyopathy / V.E. Sinitsyn, E.A. Mershina, N.S. Krylova, N.G. Poteshkina, D.V. Titov and A.E. Vanyukov // Clin Case Rep Rev. – 2016. -Volume 2(10). - P. 1–4.
12. Ковалевская, Е.А Клинико-инструментальный портрет пациента гипертрофической кардиомиопатией с ишемией миокарда в отсутствии коронарного атеросклероза / Е.А. Ковалевская, Н.С. Крылова, Н.Г. Потешкина, Е.Ю. Дорофеева, А.Е. Ванюков // Материалы VI Международного форума кардиологов и терапевтов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – Москва. – 2017. - С. 154–155.
13. Ковалевская, Е.А Клинико-инструментальный портрет пациента гипертрофической кардиомиопатией в сочетании с атеросклерозом коронарных артерий / Е.А. Ковалевская, Н.С. Крылова, Н.Г. Потешкина, С.А. Бондаренко, А.Е. Ванюков // Материалы VI Международного форума кардиологов и терапевтов. - Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – Москва. – 2017. - С. 155–156.
14. Ковалевская, Е.А. Случай апикальной гипертрофической кардиомиопатии с развитием сопутствующей ИБС. Трудности диагностики / Н.С. Крылова, Е.А. Ковалевская, Н.Г. Потешкина, А.Е. Ванюков, А.М. Сванадзе // Материалы Российского конгресса кардиологов. - Санкт-Петербург. – 2017. – С. 1103.

15. Ковалевская, Е.А. Клинико-гемодинамические особенности ХСН у больных ГКМП / Н.С. Крылова, Е.А. Ковалевская, Н.Г. Потешкина, А.Е. Демкина // *Материалы Российского конгресса кардиологов*. - Санкт-Петербург. – 2017. – С. 603.
16. Ковалевская, Е.А. Особенности коронарного русла у больных ГКМП и ишемией миокарда / Е.А. Ковалевская, Н.С. Крылова, Н.Г. Потешкина, С.А. Бондаренко, А.Е. Ванюков // *Материалы Российского конгресса кардиологов*. - Санкт-Петербург. – 2017. – С. 619.
17. Ковалевская, Е.А. Гипертрофическая кардиомиопатия и ишемическая болезнь сердца: проблема сочетания патологий / Е.А. Ковалевская, Н.С. Крылова, Н.Г. Потешкина // **Кардиология – 2018. - №58(S1) – С. 31–35.**
18. Ковалевская, Е.А. Гипертрофическая кардиомиопатия в сочетании с ишемической болезнью сердца: 6-летняя история наблюдения / Е.А. Ковалевская, Н.С. Крылова, Н.Г. Потешкина, Д.В. Фетцер, А.Е. Ванюков // **Российский кардиологический журнал. – 2018. - №9 – С. 48-53.**
19. Ковалевская, Е.А. Факторы, ассоциированные с ишемической болезнью сердца у больных гипертрофической кардиомиопатией / Ковалевская Е.А. // *Материалы Российского конгресса кардиологов*. - Москва. – 2018. – С. 306.
20. Ковалевская, Е.А. Клинический профиль пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и ишемией миокарда / Е.А. Ковалевская, Н.С. Крылова, Н.Г. Потешкина, С.А. Бондаренко, А.Е. Ванюков // **Лечебное дело. – 2018. - №3. - С. 58-65.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ - артериальная гипертония; АД - артериальное давление
 ГКМП - гипертрофическая кардиомиопатия
 Е/А – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка
 ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка
 ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка
 ИМТ – индекс массы тела
 КА - коронарные артерии
 КАГ - коронароангиография
 КДО - конечно-диастолический объем левого желудочка
 КСО - конечно-систолический объем левого желудочка
 ЛЖ - левый желудочек
 ЛП - левое предсердие
 МЖП - межжелудочковая перегородка
 МРТ - магнитно-резонансная компьютерная томография
 МСКТ КА - мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий
 ОВ – огибающая ветвь левой коронарной артерии
 ОВТЛЖ - обструкция выводного тракта левого желудочка
 ПКА – правая коронарная артерия
 ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии
 СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
 ТФН - толерантность к физической нагрузке
 ФВ - фракция выброса левого желудочка
 ФК - функциональный класс
 ФН – физическая нагрузка
 УО - ударный объем левого желудочка
 MBG - Myocardial Blush Grade